

Documento de consenso en asma grave en adultos

FORO AUTONÓMICO DE ASMA: FOR-ASMA

Versión 13.0

Octubre 2017



separ

Contenido

1. Tabla de abreviaturas.....	3
2. Identificación del consenso.....	5
Título del consenso.....	5
Comité coordinador (CC).....	5
Comité científico - GER.....	5
Grupo validador de recomendaciones (GVR).....	5
3. Metodología.....	7
4. BLOQUE 1: Diagnóstico.....	8
a. Definición.....	8
b. Epidemiología.....	9
c. Requisitos mínimos para un correcto diagnóstico.....	9
d. Diagnóstico diferencial.....	12
5. BLOQUE 2: Seguimiento del asma grave.....	14
a. Introducción.....	14
b. Indicadores de la situación del paciente.....	14
c. Indicadores de adherencia al tratamiento.....	15
d. Indicadores para establecer el pronóstico.....	15
e. Marcadores de planificación del ajuste terapéutico.....	16
6. BLOQUE 3: Tratamiento.....	19
a. Introducción.....	19
b. Monoclonales actuales y futuros.....	23
c. Medidas preventivas en asma (vacunación antineumocócica).....	29
7. Bibliografía.....	31

1. Tabla de abreviaturas

AAS	Ácido acetilsalicílico
ACQ	Cuestionario de Control del Asma
ACT	Test de Control del Asma
AGNC	Asma Grave No Controlada
AINEs	Antiinflamatorios No Esteroideos
AIRE	ASSOCIACIÓ ILLENCA DE RESPIRATORI
ASTURPAR	SOCIEDAD ASTURIANA PATOLOGÍA AP.RESPIRAT.
AVAC	Año de Vida Ajustado por la Calidad
CC	Comité coordinador
CVRS	Calidad de Vida Relacionada con la Salud
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
EREA	Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Ácido acetilsalicílico
ERS/ATS	<i>European Respiratory Society / American Thoracic Society</i>
FeNO	Fracción de Óxido Nítrico Exhalado
FEV ₁	Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo
FVC	Capacidad Vital Forzada
GEMA	Guía Española para el Manejo del Asma
GER	Grupo elaborador de recomendaciones
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GVR	Grupo validador de recomendaciones
LABA	<i>Long-Acting Beta-Agonists</i>

mAbs	<i>Monoclonal antibodies</i>
NEUMOCAN	ASOCIACIÓN CANARIA NEUMOLOGÍA Y CIRG.TOR.
NEUMOMADRID	SOCIEDAD MADRILEÑA NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA
NEUMOSUR	ASOCIACIÓN DE NEUMÓLOGOS DEL SUR
PEF	Flujo Espiratorio Máximo
SADAR- PNEUMARAGON	SOCIEDAD ARAGONESA DE APARATO RESPIRATORIO
SEAR	SOCIEDAD EXTREMEÑA DE APARATO RESPIRATORIO
SOCALPAR	SOCIEDAD CASTELLANO-LEONESA Y CÁNTABRA DE PATOLOGÍA RESPIRATORIA
SOCAMPAR	SOCIEDAD CASTELLANO-MANCHEGA PATOLOGÍA RESPIRATORIA
SOCAP	SOCIETAT CATALANA DE PNEUMOLOGIA
SOGAPAR	SOCIEDADE GALEGA PATOLOXIA RESPIRATORIA
SOMUPAR	SOCIEDAD MURCIANA PATOLOGÍA APARATO RESPIRATORIO
SVNEUMO	SOCIEDAD VALENCIANA DE NEUMOLOGÍA
SVNPAR	SOCIEDAD VASCO-NAVARRA PATOLOGÍA RESPIRATORIA
TAI	Test de Adherencia a los Inhaladores
TC	Tomografía computarizada

2. Identificación del consenso

Título del consenso

Documento de consenso en asma grave en adultos

Comité coordinador (CC)

Dr. Francisco Javier Álvarez

Dra. Marina Blanco

Dr. Vicente Plaza

Comité científico - GER

Dra. Carolina Cisneros

Dr. Cristian Domingo

Dr. Juan Luís García Rivero

Dra. Alicia Padilla

Dr. Luís Pérez de Llano

Dr. Miguel Perpiñá

Dr. Gregorio Soto Campos

Grupo validador de recomendaciones (GVR)

Dr. Rubén Andujar Espinosa, SOMUPAR

Dra. María Teresa Antolín García, SOCALPAR

Dr. Aurelio Arnedillo Muñoz, NEUMOSUR

Dra. Ana Boldova Loscertales, SADAR-PNEUMARAGON

Dr. Francisco de Borja García-Cosío Piqueras, AIRE

Dr. Carlos Bujalance Cabrera, SOCAMPAR

Dra. Concepción Cañete, SOCAP

Dra. Pilar Cebollero Rivas, SVNPAR

Dr. Luis Manuel Entrenas Costa, SEAR

Dra. Ana Fernández Tena, ASTURPAR

Dra. Rocío García García, NEUMOMADRID

Dr. Raúl Godoy Mayoral, SOCAMPAR

Dr. Javier González Barcala, SOGAPAR

Dr. Luis Hernández Blasco, SVNEUMO

Dr. Javier Hueto Pérez de Heredia, SVNPAR

Dra. Hemily Izaguirre Flores, NEUMOCAN

Dr. Francisco Javier Callejas González, SOCAMPAR
Dra. Eva Martínez Moragon, SVNEUMO
Dr. Abel Pallarés, SOGAPAR
Dra. Alicia Pérez Rodríguez, NEUMOCAN
Dra. Ana Pueyo, SOCALPAR
Dr. Jacinto Ramos Gonzalez, SOCALPAR
Dra. M^a Jesús Rodríguez Nieto, NEUMOMADRID
Dra. Berta Román Bernal, NEUMOCAN
Dra. Auxiliadora Romero Falcón, COMITÉ EJECUTIVO ASMA SEPAR
Dr. Ernest Sala Llinas, AIRE
Dr. Antonio Sebastián Ariño, SADAR-PNEUMARAGON
Dra. Andrea Trisán Alonso, COMITÉ EJECUTIVO ASMA SEPAR
Dra. Isabel Urrutia Landa, SVNPAR
Dra. Elisabeth Vera Solsona, SADAR-PNEUMARAGON

Patrocinador del documento:



Sociedad Española de Neumología y Cirugía
Torácica.

Carrer de Provença, 108,

Barcelona, 08029

Telef. 934 878 565

Asesor metodológico y secretaría

técnica:



GOC Networking

C/ Josep Irla i Bosch 5-7, 1^a pl.

08034 Barcelona

<http://www.goc.es>

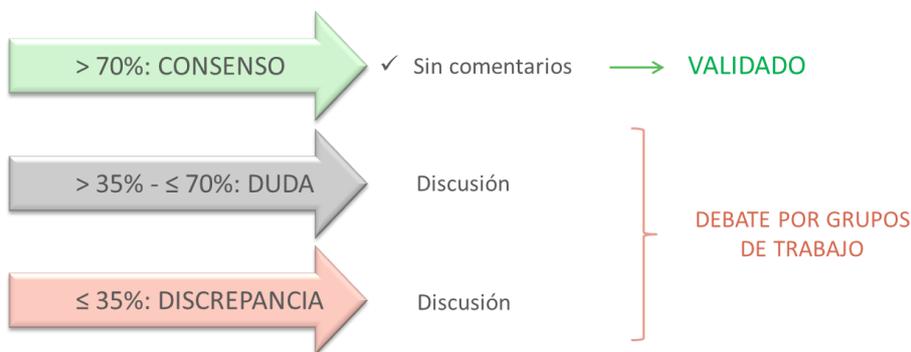
3. Metodología

Se constituyó un comité coordinador (CC) compuesto por 3 expertos que supervisó la calidad e idoneidad de los procesos y metodología de consenso, así como la identificación del marco temático de los contenidos a validar. Se constituyó también un grupo elaborador de las recomendaciones (GER) con 7 expertos, cuya principal función fue revisar y sintetizar la evidencia disponible y formular conclusiones (C) y recomendaciones (R). Para validar la evidencia y las C y R formuladas se constituyó un Grupo Validador de las Recomendaciones (GVR), formado por 30 expertos de diferentes sociedades autonómicas.

En el marco del congreso de la SEPAR, se convocó una reunión presencial en la que participaron tanto el CC, como el GER y el GVR. En esta reunión las C y las R fueron valoradas utilizando un sistema de televotación. Los expertos expresaron su grado de acuerdo o desacuerdo a cada una de las R y C propuestas con una escala del 1 al 4 (1 muy en desacuerdo y 4 muy de acuerdo).

En la primera ronda se valoraron todas las conclusiones/recomendaciones realizadas por el GER, se agregaron los resultados y se calcularon los % de acuerdo de los votos en el 1 y 2 (desacuerdo) y del 3 y 4 (acuerdo).

Las R/C que obtuvieron >70% de acuerdo se consideraron consensuadas. Aquellas que obtuvieron > 35% - ≤ 70% de acuerdo o bien, las que tuvieron ≤ 35% de los votos se consideraron duda y discrepancia, respectivamente y fueron debatidas.



Para debatir los disensos se dividió el grupo en 2 salas y en cada sala se organizó una reunión presencial con metodología participativa. En esta reunión se defendieron las propuestas por parte de sus elaboradores, y se aportaron acuerdos y discrepancias por el resto de los participantes y, eventualmente, se formularon nuevas propuestas.

Finalmente, se votaron en sesión plenaria (CC, el GER y el GVR) de forma anónima las nuevas propuestas de C y R para decidir su inclusión o exclusión en el documento.

Finalmente, el informe redactado fue sometido a una nueva ronda de validación por parte de los CC y del GER, que revisaron tanto el texto como las recomendaciones formuladas.

4. BLOQUE 1: Diagnóstico

a. Definición

El asma grave es aquella que requiere múltiples fármacos y a altas dosis para mantener el control [escalones 5-6 de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) (1) y 5 de la Global Initiative for Asthma (GINA) (2)], o aquella que permanece mal controlada a pesar de estos escalones de tratamiento. Mientras que en muchos pacientes el mal control se debe a un inadecuado cumplimiento terapéutico, o a comorbilidades tales como la rinosinusitis o la obesidad, la *European Respiratory Society/American Thoracic Society Task Force on Severe Asthma* (3) considera que la definición de asma grave debería reservarse para “aquellos pacientes con asma refractaria y para aquellos con una respuesta incompleta al tratamiento de las comorbilidades”.

Fenotipos en Asma Grave

El asma grave constituye un síndrome heterogéneo con múltiples variantes clínicas (1). En el asma grave se han podido identificar al menos 4 fenotipos/endotipos razonablemente bien definidos, atendiendo a: la historia natural, la patobiología, las peculiaridades clínicas y la respuesta terapéutica (4). Si bien, este concepto es dinámico y puede variar en un futuro cercano en base a nuevos hallazgos. El interés de identificar estos subtipos o perfiles de asmáticos reside en la posibilidad de establecer un tratamiento más dirigido o personalizado a las características de los pacientes.

- 1 Asma alérgica grave
- 2 Asma eosinofílica de inicio tardío
- 3 Asma neutrofílica
- 4 Asma asociada a obesidad

Para la GEMA (1) el término asma grave no controlada (AGNC) aglutina dos variedades:

- Asma difícil de tratar. Es el AGNC por causas externas a la propia enfermedad. Básicamente por la baja adherencia al tratamiento, la presencia de comorbilidades, los agravantes y la exposición a desencadenantes.
- Asma refractaria al tratamiento. Son el resto de casos de AGNC en los que, tras descartar los factores externos de un asma de difícil control, la enfermedad sigue sin estar controlada por la respuesta parcial al tratamiento.

La gravedad del asma se evalúa retrospectivamente partiendo del nivel de tratamiento requerido para controlar los síntomas y las agudizaciones. La gravedad del asma no es una característica estática, si no que puede cambiar a lo largo de los meses o años (2).

Puesto que no existe suficiente evidencia, o la disponible resulta de baja calidad, la mayoría de las recomendaciones que se proponen se basan en opiniones de expertos.

✓ Se define el AGNC como la enfermedad asmática que persiste mal controlada pese a recibir tratamiento en el último año con una combinación de GCI/LABA a dosis elevadas, o bien glucocorticoides orales durante al menos 6 meses (1).

b. Epidemiología

La prevalencia del asma grave entre los pacientes asmáticos varía de un país a otro (18% en Europa occidental, 19% en Estados Unidos y 32% en Europa central) (5). Se estima que un 50% de estos pacientes graves tienen un mal control de su enfermedad (5).

En un estudio realizado en España en 2011, la prevalencia del AGNC según criterio médico fue de un 3,9% del total de asmáticos. Sin embargo, esta cifra era mayor si se aplicaban criterios de control de la GINA (6). Estos pacientes suponen más de la mitad del gasto total en asma. Para el asma grave persistente (población adulta), el coste sanitario incremental del asma fue de 11.703 €, y el coste no sanitario incremental fue de 3.461 euros (7).

c. Requisitos mínimos para un correcto diagnóstico

El diagnóstico de asma grave debe realizarse en unidades o centros especializados en asma, mediante un abordaje multidisciplinar (1-3) que se llevará a cabo de forma secuencial, en una serie de visitas de seguimiento, durante un tiempo no inferior a 6 meses.

En un **primer paso**, se debe intentar confirmar el diagnóstico de asma de manera objetiva, mediante las pruebas complementarias establecidas o recomendadas en las guías y consensos internacionales. Estas pruebas irán encaminadas a intentar demostrar preferentemente la existencia de variabilidad de los flujos espiratorios (4) (**Tabla 1**).

Demostrar variabilidad excesiva en la función pulmonar (uno o más de los siguientes test) y documentar obstrucción al flujo aéreo	Cuanto mayores sean las variaciones, o más veces se observen, más fiable será el diagnóstico Al menos una vez durante el proceso diagnóstico, ante un FEV ₁ bajo, confirmar que existe obstrucción (FEV ₁ /FVC reducido)
Prueba broncodilatadora (PBD) positiva (más probable demostrarla si se suspende medicación BD antes: SABA 4h /LABA 15 h/24h según LABA)	<i>Adultos</i> : aumento en FEV ₁ de ≥12% y ≥200 mL respecto al basal, 10–15 minutos tras 200–400 µg salbutamol o equivalente (mayor fiabilidad si es ≥15% y ≥400 mL).
Variabilidad excesiva en el PEF domiciliario (mañana-noche) durante 2 semanas	<i>Adultos</i> : promedio de variabilidad diaria en el PEF ≥ 20%
Aumento significativo de la función pulmonar tras 4 semanas de tratamiento (Corticoides Orales o Inhalados a dosis muy altas)	<i>Adultos</i> : aumento en el FEV ₁ ≥12% y ≥200 mL (o en el PEF ⁺ de ≥20%) respecto al basal tras 4 semanas de tratamiento, en ausencia de infección respiratoria

Prueba de ejercicio positiva	<i>Adultos</i> : caída en el FEV ₁ de ≥10% respecto al basal
Test de provocación positivo (en adultos)	Caída en el FEV ₁ respecto al basal de ≥20% (con metacolina o histamina) o ≥15% (con hiperventilación isocápnic, salino hipertónico o manitol)
Variación excesiva en la función pulmonar entre visitas (menor fiabilidad)	<i>Adultos</i> : variación en el FEV ₁ de ≥12% y ≥200 mL entre visitas, en ausencia de infección respiratoria

Tabla 1: BD: broncodilatador; FEV₁: Volumen espiratorio en el primer segundo; LABA: agonista beta2 de acción prolongada; PEF: pico flujo espiratorio (mejor de 3 intentos); SABA: agonista beta2 de acción corta (tabla adaptada de (5)).

Si no se logra confirmar, se descartará la existencia de otra posible enfermedad que pueda simular asma mediante un adecuado diagnóstico diferencial (3) (ver **Tabla 2** apartado “diagnóstico diferencial”).

En un **segundo paso**, se deberán evaluar los factores que contribuyan a un mal control del asma, así como las posibles enfermedades asociadas o comorbilidades (3, 5):

- Se evaluará la adherencia al tratamiento prescrito de la forma más objetiva posible.
- Se deberá comprobar que se realiza correctamente la técnica inhalatoria con su dispositivo, o en su defecto, encontrar otro más adecuado al paciente.
- Se identificarán los posibles factores agravantes y/o desencadenantes de las exacerbaciones (exposición a alérgenos ambientales y ocupacionales, medicación broncoconstrictora, Ácido acetilsalicílico [AAS] u otros antiinflamatorios no esteroideos [AINEs], exposición a tóxicos o contaminantes, agentes infecciosos, tabaco, etc).
- Se identificarán las posibles comorbilidades que puedan estar contribuyendo a un control inadecuado del asma. Las más habituales son: enfermedad rinosinusal (con o sin pólipos asociados), reflujo gastroesofágico, obesidad, síndrome de apnea del sueño, disfunción de cuerdas vocales y alteraciones psicopatológicas y/o disnea funcional. Para comprobar todas ellas, se realizarán las pruebas complementarias pertinentes.

Por último, en un **tercer paso**, se intentará identificar el subtipo o fenotipo de asma con el fin de realizar un tratamiento individualizado y optimizado. Para ello, pueden ayudar algunas características clínicas (edad de comienzo, obesidad, intolerancia a AINEs), así como la medición de eosinófilos en sangre y/o esputo inducido, la determinación de la FeNO y los prick-test.

N	Recomendaciones	Referencia
R1.	El diagnóstico de AGNC precisa llevar a cabo una evaluación sistematizada por pasos que asegure no dejar a un lado aspectos relevantes. Esta valoración se debería realizar en unidades de asma acreditadas o de referencia, por profesionales con experiencia clínica contrastada en el manejo de este tipo de pacientes, mediante visitas	(1-3)

	de seguimiento durante un tiempo no inferior a seis meses.	
R2.	Ante la ausencia de confirmación diagnóstica, se descartará la existencia de otra posible enfermedad simuladora de asma.	(1, 3)

d. Diagnóstico diferencial

Enfermedad	Signos/síntomas diferenciadores	Pruebas diferenciadoras
Fibrosis Quística (FQ)	Crónica, a menudo produce tos, con una posible historia familiar de FQ. Poliposis nasal antes de los 12 años de edad y síntomas de otros órganos, como diarrea, mala absorción o alteraciones en el crecimiento.	Test de Cloro en sudor: Niveles de Cl en sudor ≥ 60 mEq/L. Análisis genético Considerar repetir las pruebas.
Rinosinusitis crónica	Puede presentarse con tos y disnea nocturna por el goteo nasal posterior. Puede coexistir con el asma.	La rinoscopia anterior o la endoscopia nasal pueden mostrar inflamación, secreción purulenta, edema o pólipos. La tomografía computarizada (TC) puede mostrar opacidades de los senos, engrosamiento de la mucosa, niveles hidroaéreos o anomalías anatómicas.
Traqueomalacia	Los síntomas suelen depender de la posición corporal y pueden aparecer en las primeras semanas o meses de vida. El estridor espiratorio, la tos malácica y los sibilantes, con sonido adicional al final de la espiración (el signo de la gaita), se acompañan de la extensión ocasional del cuello con la respiración, estridor inspiratorio, episodios de retención de la respiración, anoxia, Infecciones respiratorias recurrentes, retracción de los músculos intercostales y subcostales, alteraciones en el crecimiento y fallo cardíaco y respiratorio.	La TC es útil para la evaluación no invasiva de esta entidad, especialmente las imágenes logradas con TC multidetector. La visualización del colapso dinámico de la vía aérea mediante fibrobroncoscopia es el <i>gold standard</i> para el diagnóstico. La utilidad de las pruebas de función pulmonar en el diagnóstico de traqueomalacia es limitada.
Anillo vascular	Son comunes las sibilancias, la falta de aire y el estridor ocasional.	La TC de tórax con contraste: doble arco aórtico, salida anormal de la arteria innominada, anomalía de la arteria pulmonar izquierda, arco aórtico derecho, subclavia derecha aberrante, agrandamiento de venas pulmonares.
Aspiración de cuerpo extraño	Si el cuerpo extraño se encuentra en la vía aérea periférica aparecerá una sibilancia unilateral localizada o un colapso del	La Rx de tórax, la TC o la broncoscopia mostrarán el cuerpo extraño.

	tejido pulmonar distal.	
Disfunción de cuerdas vocales	Las sibilancias inspiratorias y espiratorias son a menudo difíciles de diferenciar. A considerar en los pacientes con asma resistente a corticosteroides, aunque puede coexistir con el asma.	La visualización directa de la disfunción de cuerdas vocales mediante rinolaringoscopia es el diagnóstico definitivo. El aplanamiento del asa inspiratoria en la curva flujo/volumen puede orientar al diagnóstico.
Déficit de alfa-1 antitripsina	Sibilancias persistentes a pesar de tratamiento. Antecedentes familiares de problemas respiratorios.	Niveles de alfa-1 antitripsina
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)	Historia de tabaquismo. La disnea aparece con o sin sibilancias y tos. El examen físico puede mostrar tórax en tonel y disminución del murmullo vesicular	Las pruebas funcionales respiratorias con volumen residual (RV) y capacidad pulmonar total (TLC) muestran un patrón obstructivo con aumento de TLC y RV y reducción del FEV ₁ y del cociente FEV ₁ /FVC < 70%; Los estudios de imagen pueden mostrar atrapamiento aéreo.
Bronquiectasias	Disnea, tos y sibilancias; y si graves, infecciones pulmonares frecuentes.	TC de alta resolución: Dilatación de la vía aérea, engrosamientos peribronquiales. Ocasionalmente pueden apreciarse en la Rx.
Embolismo pulmonar	Gran variedad de presentaciones. Lo más común es la falta de aire y el dolor pleurítico.	La estratificación del riesgo mediante sistemas de puntuación apropiados y la medición del dímero-D. La confirmación debe realizarse mediante angio-TC. Cuando no es posible la angio-TC, la gammagrafía de V/Q es una alternativa aunque menos sensible.
Insuficiencia cardíaca	Historia de enfermedad coronaria o HTA no controlada. El examen físico muestra edemas, aumento de la presión venosa yugular y crepitantes basales.	La Rx puede mostrar aumento del patrón alveolar, líquido en cisuras, y derrame pleural. El ecocardiograma puede mostrar una fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida o preservada. El pro-BNP suele estar elevado.
Inmunodeficiencia común variable	Historia de infecciones repetidas de vías respiratorias altas y bajas.	Niveles de IgG < 500 mg/dL.

Tabla 2: Diagnóstico diferencial (tabla basada en (8))

5. BLOQUE 2: Seguimiento del asma grave

a. Introducción

Por su condición de cronicidad, el asma requiere asistencia médica periódica. Este principio general resulta, sin duda, de obligado cumplimiento cuando nos enfrentamos a un asma grave. En esas visitas de seguimiento se interroga al paciente y se le realizan determinadas pruebas funcionales, analíticas o radiológicas con el fin de abarcar diversos objetivos (1, 2, 4):

- ✓ Conocer el momento actual del proceso y compararlo con las condiciones previas para determinar si hay mejoría, empeoramiento o estabilidad;
- ✓ Prevenir (en la medida de lo posible) los problemas que puedan presentarse;
- ✓ Evaluar la situación de las comorbilidades ya conocidas y descartar la existencia de nuevas patologías concomitantes;
- ✓ Valorar la respuesta al tratamiento pautado comprobando su adherencia y el uso adecuado de los dispositivos de inhalación;
- ✓ Establecer un pronóstico;
- ✓ A la luz de todo lo anterior, planificar la atención terapéutica futura.

La consecución de buena parte de estos aspectos pasa, en esencia, por la aplicación de indicadores que monitoricen la situación del paciente, su cumplimiento terapéutico y el pronóstico a medio plazo.

b. Indicadores de la situación del paciente

La situación clínica del paciente se interpreta en términos de control de la enfermedad y dicho concepto difiere según la guía que se esté utilizando (GINA o GEMA).

Para la GINA (2) el concepto de control clínico es dual: control actual (definido por los síntomas) y riesgo futuro. GINA recomienda estimar los síntomas mediante cuestionarios validados -el Asthma Control Questionnaire (ACQ) en sus diversas versiones, y el Asthma Control Test (ACT)- que son útiles para reflejar cambios a lo largo del tiempo (algo fundamental para evaluar la eficacia de las intervenciones terapéuticas). Además, los resultados obtenidos con estos inventarios se relacionan muy estrechamente con los datos aportados por los instrumentos que miden la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y que se consiguen con los diferentes cuestionarios de calidad de vida (9). La GINA relega el resultado de la espirometría a ser un factor más de riesgo futuro (si hay obstrucción).

La GEMA mantiene la visión dual del concepto de control: actual y riesgo futuro, aunque incluye el FEV₁ como variable definitoria de control actual (1). Según la GEMA, un paciente asintomático pero con un FEV₁ bajo no estaría bien controlado (*siempre y cuando revierta la obstrucción tras tratamiento esteroideo intenso, es decir que no sea el suyo habitual, capítulo 8 de GEMA*). Para la GINA sí lo estaría, pero tendría un riesgo aumentado de exacerbaciones en

el futuro (2). La GEMA también recomienda el uso de cuestionarios validados (ACT y ACQ) (1). Conviene recordar asimismo que los síntomas deben ser interpretados con precaución ya que las diferentes comorbilidades que acompañan a la enfermedad pueden en ocasiones causar síntomas similares.

Hoy por hoy, ninguna guía contempla la obligación de medir biomarcadores de inflamación para estimar esta faceta del seguimiento.

c. Indicadores de adherencia al tratamiento.

La adherencia al tratamiento influye tanto en el control del asma como en el riesgo futuro. Se estima que el porcentaje medido de adherencia en asmáticos está entre el 30-70%. No obstante, la medición de la adherencia es un problema, ya que los marcadores de incumplimiento son muy inexactos. El autoinforme sobreestima el cumplimiento real, y el test usado tradicionalmente, el de Morinsky-Green, no parece mejorar los resultados. El recuento de la medicación tampoco es un método fiable, ya que muchos pacientes disparan el inhalador en el momento anterior a la consulta de revisión (dumpers). La SEPAR ha diseñado y validado un cuestionario, el Test de Adhesión a los Inhaladores (TAI), para estimar el cumplimiento de la terapia inhalada por pacientes con EPOC y con asma (10). El TAI incluye dos preguntas adicionales sobre la técnica inhalatoria para comprobar la idoneidad de la misma. Otra posibilidad es revisar la retirada del fármaco en la farmacia a través de la receta electrónica, pero parece que, en un futuro cercano, muchos nuevos modelos de inhaladores estarán provistos de un chip que podrá conectarse con aplicaciones de smartphone y albergar los datos de cumplimiento para su posterior comprobación.

d. Indicadores para establecer el pronóstico.

El pronóstico se establece estimando el riesgo futuro. Comprende el mal control de los síntomas, el desarrollo de exacerbaciones, el establecimiento de una obstrucción bronquial fija y los efectos adversos del tratamiento. Por lo tanto, los marcadores de riesgo futuro serán obtenidos a través de la historia clínica o el uso de cuestionarios, si bien también hay que tener en cuenta dos particularidades: la eosinofilia en sangre o en esputo y el FEV₁.

La eosinofilia en sangre es un reflejo de la eosinofilia en la vía aérea, lo que, a su vez, es un marcador de inflamación TH2. La capacidad predictiva de eosinofilia bronquial a partir de la sanguínea llega a ofrecer en algún estudio un área bajo la curva ROC de 0,89, con un punto de corte de 270 eosinófilos en valor absoluto (11). Cabe pensar, por tanto, que en pacientes no tratados, a más eosinófilos en sangre, más eosinófilos en la vía aérea, luego mayor intensidad de inflamación TH2 y mayor riesgo de exacerbaciones (12).

En lo referente al FEV₁, las guías apuntan que la obstrucción bronquial es por sí misma un factor de riesgo para exacerbaciones, especialmente, cuando este marcador es <60% del teórico, aunque la evidencia para esta aseveración es bastante escasa (13).

Con respecto al desarrollo de obstrucción fija al flujo aéreo, un reciente metanálisis ha encontrado los siguientes factores de riesgo: sexo varón, tabaquismo, valores elevados de

FENO y enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (14). De ellos, solo serían modificables el tabaquismo y el FeNO; pero tratar a los pacientes en base a los valores de este biomarcador requiere más evidencias.

e. Marcadores de planificación del ajuste terapéutico

La planificación del ajuste terapéutico se hará teniendo en cuenta el concepto dual de control de la enfermedad, atendiendo a la situación actual y al riesgo futuro. La medicación se ajustará al alza o a la baja de acuerdo con el grado de control del paciente y siguiendo las recomendaciones de la GEMA o de la GINA (1, 2). Además, es importante actuar sobre los factores de riesgo futuro que sean modificables (tabaquismo, cumplimiento, comorbilidades, etc). Por lo tanto, a la hora de planificar la medicación debemos tener en cuenta todos los datos recogidos previamente con los marcadores ya comentados, considerando el fenotipo clínico de asma en cada caso concreto y las peculiaridades de cada enfermo. En casos de asma grave mal controlada, resulta útil conocer los valores de FeNO, ya que predicen respuesta al incremento de dosis de esteroides (15) y al omalizumab (16), de IgE en sangre (si el omalizumab es una buena opción terapéutica (17)) y de eosinófilos en sangre (si se considera pautar un biológico anti-IL-5) (18). En determinados centros expertos, la eosinofilia en esputo puede ser útil para el ajuste de las dosis de medicación (2). En la **Tabla 3** se recogen los marcadores que se recomiendan para el seguimiento.

Marcadores recomendados para el seguimiento

- ✓ **ACT/ACQ**
- ✓ **Número de exacerbaciones.**
- ✓ **Espirometría.**
- ✓ **Cumplimiento (TAI, e-receta)**
- ✓ **FENO**
- ✓ **Eosinofilia en sangre y/o esputo.**
- ✓ **IgE.**

Tabla 3: Marcadores recomendados para el seguimiento de pacientes con asma grave

Las guías son muy ambiguas en lo referente al periodo de tiempo que debe mediar entre visita y visita y las pruebas a realizar obligatoriamente. Ello no debería sorprendernos, ya que es muy difícil agrupar bajo recomendaciones comunes toda la posible variedad de pacientes en lo referente a su gravedad, tratamiento y circunstancias personales. En cualquier caso, y a la vista de la información aquí expuesta, resulta evidente que el seguimiento del asma grave es un proceso continuo que exige una dedicación y preparación capaz de dar respuestas coherentes, planificadas y personalizadas (1). En este sentido, la creación de Unidades Especializadas de Asma dotadas de medios y personal sanitario experto aparece como una opción muy razonable tanto desde la perspectiva de eficiencia para el sistema, como desde la perspectiva de mejora de resultados para el paciente (19).

La periodicidad de las revisiones dependerá de la situación clínica del paciente, del objetivo terapéutico (síntomas, exacerbaciones...) y del tratamiento prescrito (esteroideo,

broncodilatador, biológico). En general, parece que 3 meses es un plazo razonable para observar cambios en síntomas y función pulmonar. Para valorar exacerbaciones sería necesario un período mínimo de 6 meses aunque lo ideal sería prolongarlo hasta 12 meses (2)(Figura 1).

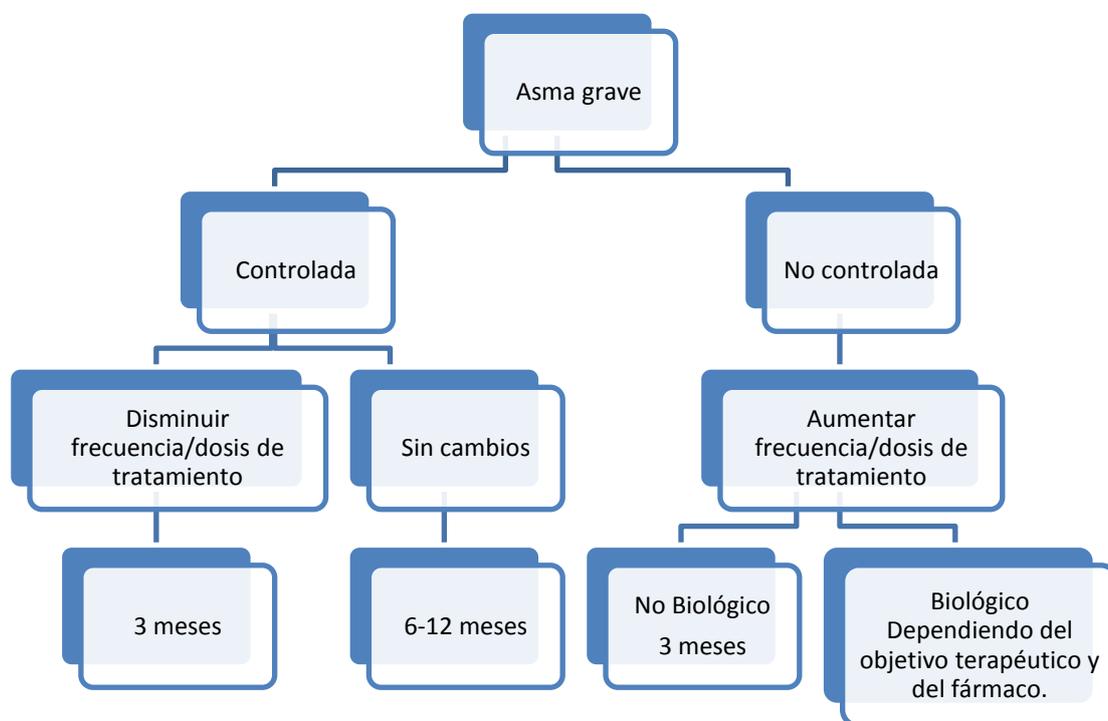


Figura 1. Planificación de visitas en pacientes con asma grave.

Los cuestionarios, la espirometría y el control del cumplimiento terapéutico son recomendables en cada visita de revisión de pacientes con asma grave (4).

Finalmente, el papel de la telemedicina en el seguimiento y control del asma grave está todavía por precisar. Una revisión sistemática concluye que diferentes estrategias (aplicaciones telefónicas, llamadas telefónicas, avisos por internet, etc) logran habitualmente mejorías en el cumplimiento (20), pero su impacto sobre el control del asma es todavía controvertido.

N	Recomendaciones	Referencia
R3.	En todo paciente con asma grave, el seguimiento de la evolución y respuesta terapéutica constituyen una parte esencial de su manejo.	(1)
R4.	En cada visita se debe valorar el grado de control actual y el riesgo futuro.	(4)
R5.	Cada visita es una oportunidad para estimar el grado de cumplimiento terapéutico (reforzar la adherencia al tratamiento) y revisar la técnica de inhalación (corrigiendo los errores detectados).	Opinión de experto

R6.	La remisión de los pacientes con asma grave a Unidades Especializadas dotadas de medios y personal sanitario experto es una opción muy razonable por su eficiencia y mejora de resultados.	(19)
R7.	De forma global, los marcadores mínimos aconsejados para el seguimiento de la mayoría de pacientes con asma grave son: ACT/ACQ, número e intensidad de exacerbaciones desde la última visita, espirometría, TAI, FeNO y eosinofilia en sangre/esputo.	Opinión de experto
R8.	El periodo de tiempo que debe mediar entre visita y visita variará de unos casos a otros, dependiendo de la situación del paciente, del objetivo terapéutico y del tratamiento en sí mismo, pero 3 meses parece un plazo razonable para evaluar respuesta clínica y funcional.	Opinión de experto

6. BLOQUE 3: Tratamiento

a. Introducción

El objetivo principal del tratamiento del asma es lograr y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo y reducir al máximo su mortalidad y los efectos secundarios de la medicación (1). El tratamiento del asma se configura en un ciclo continuo que consta de evaluación, ajuste del tratamiento y revisión de la respuesta. En la **figura 2** se muestra el algoritmo terapéutico del asma grave.

El tratamiento del asma grave comprende:

1. Tratamiento farmacológico de base: De acuerdo con los criterios de asma grave, estos pacientes estarán recibiendo un tratamiento de mantenimiento con una combinación de GCI/LABA a dosis elevadas, correspondiente al escalón 5 del tratamiento del asma (1). Si existe control insuficiente de la enfermedad, se añadirá por lo menos uno de los siguientes fármacos (1): tiotropio (21, 22), antileucotrieno (23), o teofilina (24). La elección del tratamiento debe tener en cuenta las opciones terapéuticas más efectivas, la seguridad, el coste de las distintas alternativas, y la satisfacción del paciente con el nivel de control alcanzado (2).
2. Tratamiento de las comorbilidades: En el caso de haberse confirmado la existencia de una comorbilidad o agravante, se iniciarán las oportunas medidas terapéuticas. Entre las comorbilidades y factores agravantes más frecuentes, debemos tener presentes: disfunción de cuerdas vocales; factores psicológicos como ansiedad y depresión; consumo de fármacos como AINEs, β -bloqueantes no selectivos o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs); fibromialgia; hipertiroidismo; menstruación/menopausia; obesidad; reflujo gastroesofágico; rinosinusitis/poliposis nasal; síndrome de hiperventilación; síndrome de apnea-hipopnea del sueño; tabaquismo; traqueomalacia y otras traqueopatías (1).
3. Tratamiento de los efectos secundarios de los glucocorticoides: En los pacientes corticodependientes, se evaluará de forma preventiva: el metabolismo osteocálcico (osteoporosis), glucemia (diabetes), salud mental (ansiedad-depresión) y visión (cataratas). Estas enfermedades serán oportunamente tratadas en caso de aparición (1).
4. Educación sanitaria en asma: No se diferencia de la habitualmente recomendada para el resto de la población asmática. No obstante, se extremarán las medidas de evitación (se evitará la exposición a contaminantes y tóxicos; y alérgenos en pacientes alérgicos, sobre todo a hongos, pólenes, epitelios, ácaros y cucarachas), se abandonará el tabaquismo, se proibirá el uso de AINE en pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico (EREA) (1), y se evitará el consumo de los alimentos correspondientes en casos de alergia alimentaria confirmada (2). Se establecerán planes de acción basados en síntomas y en la medición del flujo espiratorio máximo (PEF). Además, se adiestrará a los pacientes en el correcto empleo

de los dispositivos de inhalación y de los medidores de PEF (1).

N	Recomendaciones	Referencia
R9.	En el asma persistente grave (escalón 5) se recomienda como tratamiento de elección un GCI a dosis altas en combinación con un LABA.	(1)
R10.	El tratamiento general del asma grave no controlada incluye: la prescripción de los fármacos recomendados en los escalones 5 y 6 (combinación de GCI/LABA a dosis elevadas, y al menos un tercer fármaco (tiotropio, antileucotrieno o teofilina), administración del programa de educación de asma, tratamiento de las comorbilidades/agravantes y prevención/tratamiento de los efectos secundarios de los glucocorticoides.	(1, 21-23) (24)

5. Otros tratamientos para el asma grave: MACRÓLIDOS

Existen muchas evidencias in vitro e in vivo que avalan el efecto inmunomodulador de los macrólidos; sin embargo, se requieren más estudios para determinar la dosis, el tiempo de administración y las posibles consecuencias de su empleo prolongado. En la mayoría de publicaciones, el uso de macrólidos se ha asociado con una mejoría de síntomas y la hiperrespuesta bronquial, aunque este efecto beneficioso es sólo modesto y en algunos sujetos. En resumen, las guías se posicionan en considerar este tratamiento en el caso de asma de difícil control refractaria al tratamiento con esteroides o en aquellos casos con participación infecciosa por gérmenes atípicos.

El tratamiento con macrólidos en asma grave durante 3 o más semanas no está asociado a una mejoría significativa del FEV₁, aunque sí del PEF matutino, de los síntomas, la hiperrespuesta bronquial (HRB) y la CVRS (25). No existe suficiente evidencia en referencia al uso generalizado para disminuir el número de exacerbaciones, si bien, algunos estudios recomiendan su utilización en el fenotipo de asma grave neutrofílico (26). Desde un punto de vista clínico, el *Task Force report ERS/ATS guidelines on severe asthma* (2013) (3), la GEMA (1) o la normativa de asma grave no controlado (4) entre otras guías, recomiendan el tratamiento con macrólidos a aquellos pacientes con asma grave no controlada con un fenotipo inflamatorio neutrofílico o con una resistencia a los corticoesteroides.

✓ **Algunos estudios recomiendan la utilización de macrólidos en el fenotipo de asma grave neutrofílico** (Opinión de experto + (1, 3, 4, 26))

N	Recomendación	Referencia
R11.	Si bien no existe una evidencia robusta que avale la eficacia de los macrólidos en asma grave, se podría considerar su empleo en el tratamiento del AGNC neutrofílica.	Opinión de experto + (25)

TERMOPLASTIA

La termoplastia consiste en la aplicación de calor generado por radiofrecuencia, mediante un catéter que se introduce en el árbol bronquial con un broncoscopio flexible, para reducir la cantidad y contractilidad del músculo liso. El objetivo del tratamiento mediante termoplastia consistiría, por tanto, en la reducción de los síntomas del asma y sus exacerbaciones, al reducir la contractilidad del músculo liso, lo que conllevaría un mejor control del asma y la calidad de vida.

Esta técnica fue aprobada para el tratamiento del asma por la FDA (Food and Drug Administration) en abril de 2010 para los pacientes mayores de 18 años o más, con asma grave y persistente, no controlado, con corticosteroides inhalados y de fármacos de acción prolongada agonistas beta. Esta aprobación se obtuvo a raíz de los resultados obtenidos en el estudio AIR-2 (27). En estudios más actuales se aplica en pacientes de más gravedad (28).

A diferencia de otros ensayos (29, 30), los participantes se sometieron a tres procedimientos de broncoscopia realizadas con el sistema Alair a intervalos de tres semanalmente; y los participantes en el grupo control se sometieron a tres bronoscopias simuladas en los mismos intervalos de tiempo que los tratados con termoplastia bronquial. Los resultados de los estudios efectuados mostraron en pacientes con asma moderada y grave una mejoría significativa de su calidad de vida, un incremento del control de la enfermedad y una reducción de las exacerbaciones. Estos resultados se mantuvieron años después de su aplicación y sin efectos secundarios a medio- largo plazo (31).

En cuanto a los estudios farmacoeconómicos publicados, destacar el de Koh et al (32) en 2014 con un análisis coste-utilidad que comparaba el tratamiento de pacientes con asma grave con y sin termoplastia bronquial. La ratio coste-utilidad incremental resultante fue de 21.470\$ (12.339 €) por año de vida ajustado por la calidad (AVAC) ganado al usar termoplastia bronquial frente a no usarla. Por tanto, los autores afirmaron que el uso de termoplastia bronquial puede considerarse una intervención eficiente frente a no usarla, siendo, según los autores, los resultados robustos en los análisis de sensibilidad probabilísticos realizados. Cangelosi et al (33) en 2015 presentaron un análisis coste-utilidad del uso de la termoplastia bronquial para pacientes con asma grave persistente, pobremente controlado, con un horizonte temporal de cinco años. La termoplastia suponía un incremento de costes de 960 dólares y la ratio coste-utilidad estimada fue de 5.495 dólares por AVAC.

✓ **La evidencia sobre la eficacia de la termoplastia en asma moderada-grave no controlada, mostró una mejoría en la reducción de exacerbaciones, ingresos hospitalarios o días perdidos de trabajo pero sin diferencias significativas o relevancia clínica en el control del asma o calidad de vida (Opinión de experto + (27, 29-31)).**

N	Recomendación	Referencia
R12.	La termoplastia podría ser recomendable en pacientes con AGNC bien seleccionados, en unidades de asma con experiencia, y como una de las últimas opciones terapéuticas.	Opinión de experto + (27)

GLUCOCORTICOIDES SISTÉMICOS (CSS)

Los glucocorticoides orales se utilizan en una proporción de pacientes con asma grave (adicionalmente a los inhalados) para mantener el control de la enfermedad, por lo que se plantea que estos pacientes presentan “insensibilidad a glucocorticoides”. Los mecanismos de esta presentación clínica en asma grave han sido relacionados con la presencia de obesidad, tabaco o inflamación “Th2-baja” (34).

La GEMA (1), recomienda la adición de glucocorticoides orales en aquellos pacientes cuya asma permanezca mal controlada a pesar de utilizar dosis altas de GCI y un LABA (escalón 6), con o sin otros fármacos de mantenimiento (ARLT, tiotropio, teofilina, omalizumab), y que tengan limitación diaria de sus actividades y exacerbaciones frecuentes (siempre a la dosis más baja eficaz y durante el mínimo tiempo posible) (1).

Los CSS se han asociado con efectos adversos, en ocasiones graves. Su uso debe reservarse siempre como último escalón terapéutico a las mínimas dosis necesarias (no debe pretenderse normalizar la función respiratoria sino permitir al paciente tener una calidad de vida aceptable). Debe valorarse siempre acompañar la administración de glucocorticoides por vía sistémica a la prevención o tratamiento de la osteoporosis.

Se ha demostrado que la inyección intramuscular de triamcinolona (Trigón® depot 40 mg) en asmáticos con insensibilidad a glucocorticoides mejora el control, reduce los eosinófilos en el esputo, aumenta el FEV₁ y previene las exacerbaciones. Las razones para su eficacia pueden incluir el refuerzo de la adherencia o la mayor potencia de la triamcinolona comparada con otros glucocorticoides de uso clínico (35). La triamcinolona puede considerarse una opción útil para el tratamiento de pacientes con asma grave e inestable con poca o ninguna respuesta a la prednisona.

✓ **No está bien definido el momento óptimo para iniciar tratamiento de mantenimiento con CSS, ni existe evidencia de que un tratamiento continuo con dosis bajas de CSS sea**

más eficaz que ciclos de CSS, para disminuir el número de exacerbaciones (Opinión de experto + (34, 35)).

- ✓ El uso prolongado de CSS se suele asociar a efectos adversos, en ocasiones graves (Opinión de experto + (34, 35)).
- ✓ Se necesitan ensayos controlados que comparen la eficacia de triamcinolona frente a glucocorticoides orales en asma grave corticodependiente (Opinión de experto + (34, 35)).

N	Recomendaciones	Referencia
R13.	El tratamiento con CSS debe reservarse para pacientes con AGNC como último escalón terapéutico, a la dosis más baja eficaz y durante el mínimo tiempo posible.	Opinión de experto + (34)
R14.	Si bien no existe evidencia robusta para recomendar el uso de triamcinolona en el tratamiento del AGNC, se podría considerar su empleo en pacientes corticodependientes bien seleccionados.	Opinión de experto + (1)

b. Monoclonales actuales y futuros

En la actualidad, se considera que el asma es un síndrome que agrupa distintas entidades nosológicas con mecanismos fisiopatológicos diferentes. Se han intentado describir distintos fenotipos de cara a la indicación de nuevos tratamientos, especialmente en el grupo de pacientes con asma grave. Entre estos fenotipos destacan por su prevalencia y sus posibilidades terapéuticas el asma eosinofílica y el asma alérgica o mediada por inmunoglobulina E (IgE).

Desde la aparición de los fármacos anti-IgE se empezaron a entender mejor los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, la relevancia de la IgE en estos procesos, así como la repercusión que tiene el bloqueo de la misma. Omalizumab fue el primero que se comercializó en 2006.

El desarrollo de los anticuerpos monoclonales (acrónimo en inglés mAb) con efecto anti IL-5 recientemente comercializados (reslizumab y mepolizumab) ha sido más lento, pues los primeros estudios se realizaron en asmáticos leves con poca o nula infiltración por eosinófilos. Los beneficios clínicos de estos fármacos se pusieron claramente de manifiesto cuando se empezó a seleccionar a los pacientes candidatos a recibirlos por padecer un asma eosinofílica, y a basar la indicación del fármaco en función de su concentración.

Hay dos mAbs más que todavía no están comercializados, pero en avanzado estado de investigación:

- benralizumab (mAb anti receptor de la IL-5 y con efecto citotóxico directo sobre el eosinófilo) actualmente se encuentra en fase de registro ante la EMA.

- dupilumab (mAb anti receptor de la IL-4 con efecto también anti-IL-13 al tratarse de un receptor heterodimérico). Actualmente, se están realizando estudios de fase III.

Antes de iniciar un tratamiento con anticuerpos monoclonales se debe realizar una valoración objetiva del cumplimiento terapéutico.

Monoclonales actuales

- **Omalizumab:** mAb aprobado para pacientes ≥ 6 años con asma persistente moderada/grave siendo el paciente alérgico a un alérgeno perenne, con valores de $> \text{IgE}$ en sangre comprendidos entre 30 -1500 UI/mL no controlado con GCI+LABA (36). Evita la unión de la IgE a los receptores de alta y baja afinidad (37). Tanto la evidencia clínica (38-41) como los estudios en vida real (42-49) avalan sus resultados. Mejora las exacerbaciones, calidad de vida, consumo de corticoides orales y discretamente el FEV₁. Se administra por vía subcutánea y la dosis (máxima de 1200 mg/mes) se ajusta por peso y concentración de IgE en sangre periférica.
- **Mepolizumab:** es un mAb bloqueador de la IL-5 circulante (Anti-IL-5). Después de unos inicios desalentadores, se publicaron dos estudios que mostraron que mepolizumab era capaz de disminuir el número de exacerbaciones (50, 51). Ha demostrado su eficacia en pacientes con ≥ 300 eosinófilos/ μl en sangre en el último año o con $\geq 150/\mu\text{l}$ en el momento del tratamiento pero con controles históricos de eosinofilia. Ha demostrado ser más eficaz en pacientes con > 500 eosinófilos/ μl . La fase clínica se inicia con el estudio DREAM (52) seguida del SIRIUS (53) y MENSA (54) que evidencian que el fármaco disminuye las exacerbaciones y el consumo de glucocorticoides orales y mejora la calidad de vida. La mejoría del FEV₁ fue discreta. Finalmente el estudio COSMOS (55), un estudio de seguimiento abierto, ha demostrado la seguridad del fármaco. Se administra por vía subcutánea y a dosis fija.
- **Reslizumab:** es un mAb bloqueador de la IL-5 circulante. Se une a la misma región por la que la IL-5 se une a su receptor. Los estudios han demostrado que es eficaz en pacientes con asma grave fenotipo eosinofílico con ≥ 400 eosinófilos/ μl . En un estudio aleatorizado controlado con placebo que incluyó 53 pacientes tratados con reslizumab, Castro et al (56) observaron que la disminución de eosinófilos en sangre periférica se acompañaba de una mejoría del FEV₁ y de la calidad de vida (ACQ-5), especialmente, en el grupo de pacientes con poliposis nasal. El desarrollo de la fase clínica incluyó varios estudios (57-59) que han demostrado disminución de las exacerbaciones, mejoría en la calidad de vida y una mayor mejoría en el FEV₁ que otros mAbs, si bien debe tenerse en cuenta en la valoración de este último parámetro, que las poblaciones de estudio en los diferentes estudios no fueron exactamente superponibles. Un estudio abierto de dos años de seguimiento ha evidenciado la seguridad del fármaco (60).
- **Benralizumab (en fase de registro ante la EMA):** es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la subunidad alfa del receptor de la IL-5 que induce la eliminación directa de eosinófilos y basófilos a través de las células NK mediante la citotoxicidad mediada por anticuerpos (61). Benralizumab ha demostrado su eficacia

en términos de reducción de exacerbaciones graves frente a placebo hasta en un 55%, mejora del control de síntomas, reducción de la necesidad de tratamiento con glucocorticoides sistémicos e incremento de la función pulmonar (FEV₁) desde la visita basal en un 25% (398 mL). Estos resultados son independientes de los niveles basales de IgE (>30 UI) o de la presencia de atopía (62, 63). Los resultados son consistentes también en el estudio ZONDA (64), donde en asmáticos graves corticodependientes se pudo reducir la dosis de glucocorticoides orales manteniendo el control en la mayoría (75% de reducción de dosis) e incluso interrumpir su uso (52% de los pacientes).

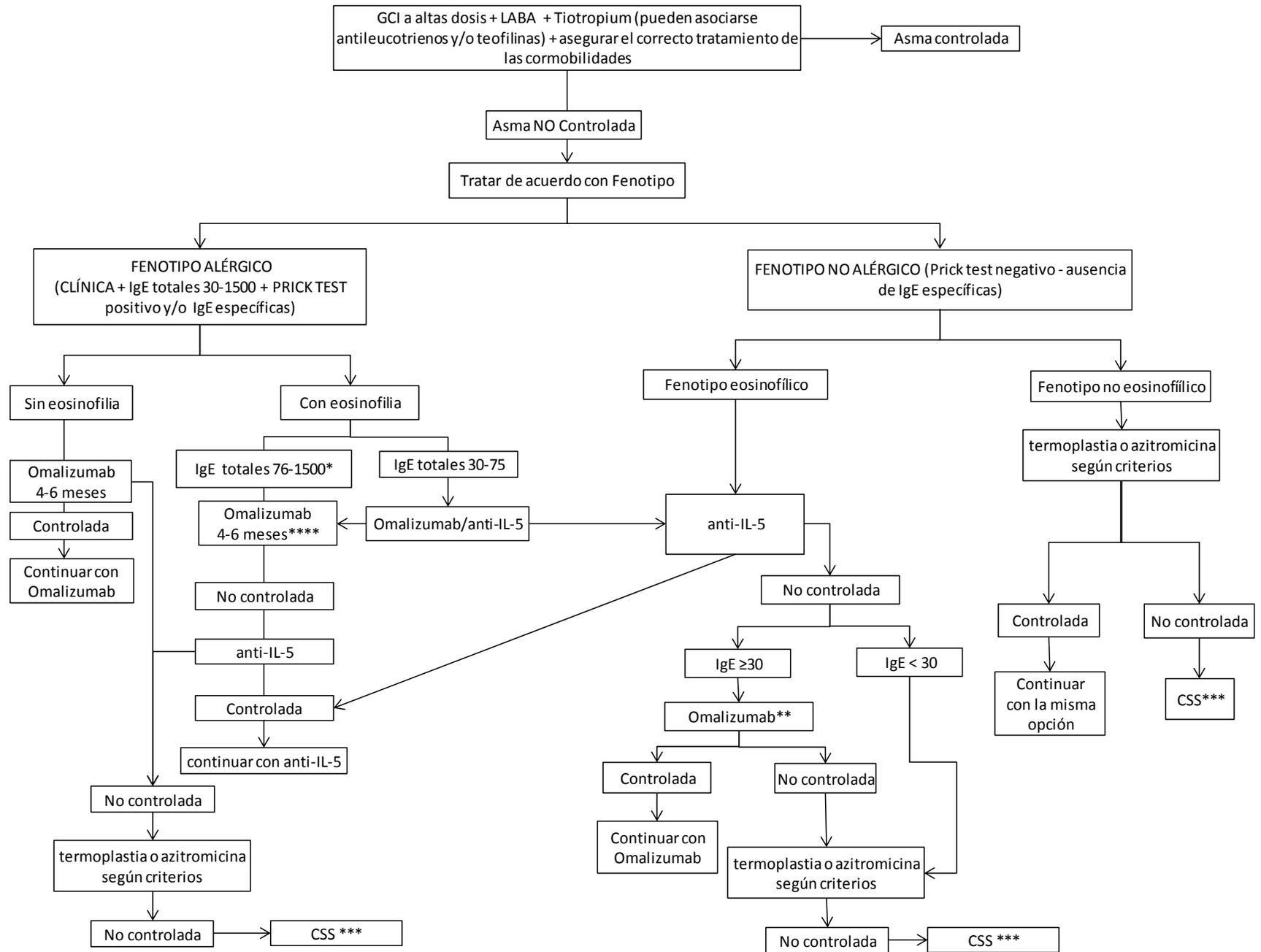
- **Dupilumab (estudios en fase III):** bloquea la unidad α del receptor de la IL-4. Tiene efecto anti-IL-4 y anti IL-13. Disminuye la producción de IgE y la liberación de IL-5 por lo que inhibe el reclutamiento de eosinófilos (65, 66). Wenzel et al (66) demostraron que, además, disminuye otros marcadores de la vía Th2. Además observaron la eficacia del fármaco en pacientes con asma moderada/grave con > 300 eosinófilos/ μ L en sangre o > 3% en esputo (66). En un estudio más reciente en fase IIb (67), Wenzel et al observaron una disminución de las exacerbaciones independientemente del valor basal de eosinófilos.

- ✓ **Se debe realizar una valoración objetiva del cumplimiento terapéutico antes de iniciar un tratamiento con anticuerpos monoclonales** (Opinión de experto).
- ✓ **Omalizumab ha demostrado ser eficaz y efectivo en asmáticos alérgicos graves con IgE entre 30-1500 UI/mL** (38-41).
- ✓ **Mepolizumab y Reslizumab han demostrado su eficacia en pacientes con asma persistente grave fenotipo eosinofílico** (52-54) (57-59).
- ✓ **Mepolizumab ha demostrado ser eficaz en AGNC con valores de eosinófilos > 300/ μ L en sangre periférica en el último año o \geq 150/ μ L en el momento de la prescripción (la mayor eficacia se ha demostrado en pacientes con eosinófilos > 500/ μ L)** (54).
- ✓ **Reslizumab ha demostrado ser eficaz en AGNC con \geq 400 eosinófilos/ μ L en sangre periférica** (59).
- ✓ **Los resultados obtenidos con mepolizumab y reslizumab son similares si bien las poblaciones estudiadas no son exactamente superponibles** (52-54, 57-59).
- ✓ **Benralizumab podría tener indicaciones similares a los anti IL-5** (62, 63).
- ✓ **Dupilumab ha demostrado ser eficaz en la disminución de las exacerbaciones y en la mejoría de la función pulmonar en AGNC, independientemente de la concentración de eosinófilos en sangre periférica** (67).

N	Recomendaciones	Referencia
R15.	En la mayoría de pacientes con AGNC fenotipo alérgico, omalizumab es la primera opción de tratamiento, independientemente de la concentración de eosinófilos.	(36-38, 68, 69)

R16.	En AGNC fenotipo eosinofílico de inicio tardío, están indicados los fármacos anti-IL-5 como primera opción.	(54, 59, 68)
R17.	En asmáticos graves no controlados alérgicos con eosinófilos > 300/ μ l en los que ha fracasado omalizumab, los anti IL-5 son una alternativa válida.	(68)
R18.	En los asmáticos graves no controlados eosinofílicos no alérgicos con IgE > 30 UI/mL en los que han fracasado los anti IL-5, omalizumab podría ser una alternativa (indicación - uso compasivo).	Opinión de experto + (70-72)
R19.	En los asmáticos graves no controlados alérgicos a un alérgeno estacional (con clínica estacional o persistente), omalizumab podría ser una alternativa (indicación – uso compasivo).	(73) + Opinión de experto

Figura 2:
 Algoritmo
 terapéutico
 del asma
 grave.
 Modificado
 de (75)



NOTA: Existe cierta evidencia de que algunos pacientes que no responden a mepolizumab parecen responder a otros fármacos que actúan por la vía de la IL-5 a dosis ajustada por peso (74)

CSS: corticosteroides sistémicos

GCI: glucocorticoides inhalados (acrónimo en inglés: ICS)

LABA: broncodilatador de acción prolongada

* En caso de presentar el paciente un valor de IgE superior a 1500 UI/L se aconseja utilizar la dosis máxima de Omalizumab prevista en ficha técnica

** Indicación – uso compasivo

*** El tratamiento con CSS debe reservarse para pacientes con AGNC como último escalón terapéutico, a la dosis más baja eficaz y durante el mínimo tiempo posible.

**** Los anti-IL-5 también se han mostrado eficaces en este tipo de asma y la ficha técnica recoge la indicación. El contexto clínico particular puede aconsejar que se empleen como primera elección.

c. Medidas preventivas en asma (vacunación antineumocócica)

Medidas de control ambiental: junto con el tratamiento farmacológico debemos tener en cuenta las estrategias de control ambiental para mejorar el control de los síntomas y/o reducir el riesgo futuro. Las medidas documentadas incluyen:

- Evitar el tabaquismo activo y pasivo: los asmáticos fumadores presentan síntomas más graves, una peor respuesta a los glucocorticoides y una pérdida acelerada de la función pulmonar, por lo que a menudo es necesario incrementar su escalón terapéutico. Además, el consumo de tabaco se relaciona con el desarrollo de asma tanto en adultos como en adolescentes, siendo por tanto el primer objetivo del control ambiental conseguir que el paciente abandone el tabaquismo. Para ello, se le debe informar sobre los métodos adecuados para conseguir la deshabituación. Además, la exposición pasiva al humo de tabaco empeora el curso del asma y es un factor de riesgo para desarrollar asma en la infancia, por lo que se le recomienda al paciente o a los cuidadores de niños con asma, que las zonas donde van a permanecer (habitaciones, coche...) permanezcan libres de humo (1, 2).
- Antiinflamatorios no esteroideos: estos fármacos no están contraindicados de forma generalizada en los asmáticos, pero antes de prescribirlos se debe preguntar al paciente por su uso y efectos secundarios previos (1). Sin embargo, los sujetos con EREA, caracterizada por intolerancia a la aspirina, asma y pólipos nasales, evitarán tratamientos analgésicos o antiinflamatorios con fármacos de la clase terapéutica AINE que inhiben la COX-1, ya que muchas de estas reacciones son graves o incluso mortales. Estos pacientes podrán recibir paracetamol. No obstante, no se excederán dosis superiores a 650 mg pues podrían presentar también reacciones adversas. Si se precisa mayor poder analgésico, podrá utilizarse tramadol, opiáceos y AINE inhibidores selectivos de la COX-2 (celecoxib, etoricoxib). Estos últimos siempre tras comprobar su tolerancia (1).
- Alérgenos: en el asma alérgica se deben considerar recomendaciones específicas, una vez que se hayan confirmado las sensibilizaciones a los distintos alérgenos en cada paciente. Las medidas más eficaces son aquéllas que permiten disminuir drásticamente los niveles de exposición, como son las que se pueden aplicar en muchos casos de asma ocupacional (cambio de puesto de trabajo) o asma por epitelios (retirar los animales del domicilio), o por cucaracha (uso juicioso de plaguicidas), o por hongos aerógenos (reducir mohos en domicilio). Las medidas individuales aisladas, como por ejemplo el uso de fundas de colchón o el de acaricidas, no son efectivas, ni siquiera en la reducción de los niveles de exposición. Por otro lado, la aplicación de intervenciones específicas combinadas ha proporcionado una reducción significativa del grado de exposición alérgica y, en consecuencia, mayor eficacia clínica. Así, dos revisiones sistemáticas con metanálisis concluyeron que la eficacia de las medidas aisladas de control ambiental frente a ácaros es escasa en los pacientes con rinitis y nula en el asma. Sin embargo, una revisión sistemática posterior sobre el efecto de medidas combinadas mostró resultados favorables (1).

Vacunación antigripal: la vacunación antigripal no ha demostrado la reducción del número o gravedad de las agudizaciones en los asmáticos (76). Sin embargo, debido a que es una estrategia coste-efectiva, debería ser considerada en pacientes con asma moderada y grave, tanto adultos como niños (1, 2).

Vacunación antineumocócica: los pacientes con asma, especialmente niños y ancianos, tienen un mayor riesgo de padecer enfermedad neumocócica invasiva. Sin embargo, a pesar de que no existe suficiente evidencia, diversos documentos de consenso de expertos (77) y el Sistema Nacional de Salud recomiendan la administración de la vacuna antineumocócica en pacientes con asma grave (1).

N	Recomendaciones	Referencia
R20.	Se recomienda el abandono del tabaquismo (incluido el pasivo) en los pacientes asmáticos.	(1, 2)
R21.	Los pacientes con EREA evitarán el tratamiento con cualquiera de los fármacos de la clase terapéutica AINE y los inhibidores de la COX-1.	(1)
R22.	Se debe informar sobre los beneficios potenciales de la vacunación antineumocócica a los pacientes con asma grave.	Opinión de experto + (77)

7. Bibliografía

1. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 4.2) [Available from: <http://www.gemasma.com>].
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. [Available from: www.ginasthma.org].
3. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73.
4. Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C, Perpiñá Tordera M, Picado Valles C, Martínez Moragón E, et al. Guidelines for severe uncontrolled asthma. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(5):235-46.
5. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(1):40-7.
6. Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2011;21(6):466-71.
7. Puig-Junoy J, Pascual-Argenté N. [Socioeconomic Costs of Asthma in the European Union, United States and Canada: A Systematic Review]. *Rev Esp Salud Publica*. 2017;91.
8. Tilles SA. Differential diagnosis of adult asthma. *Med Clin North Am*. 2006;90(1):61-76.
9. Bateman ED, Esser D, Chirila C, Fernandez M, Fowler A, Moroni-Zentgraf P, et al. Magnitude of effect of asthma treatments on Asthma Quality of Life Questionnaire and Asthma Control Questionnaire scores: Systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(4):914-22.
10. Plaza V, Fernandez-Rodriguez C, Melero C, Cosio BG, Entrenas LM, Perez de Llano L, et al. Validation of the 'Test of the Adherence to Inhalers' (TAI) for Asthma and COPD Patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2015.
11. Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, Sousa AR, Weersink EJ, Bel EH, et al. External validation of blood eosinophils, FENO and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax*. 2015;70(2):115-20.
12. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med*. 2016;4(7):549-56.
13. 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(6):1875-82.
14. Zhang L, He L, Gong J, Liu C. Risk Factors Associated with Irreversible Airway Obstruction in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2016;2016:9868704.
15. Perez-de-Llano LA, Carballada F, Castro Anon O, Pizarro M, Golpe R, Balloira A, et al. Exhaled nitric oxide predicts control in patients with difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1221-7.

16. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):804-11.
17. Abraham I, Alhossan A, Lee CS, Kutbi H, MacDonald K. 'Real-life' effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. *Allergy*. 2016;71(5):593-610.
18. Cabon Y, Molinari N, Marin G, Vachier I, Gamez AS, Chanez P, et al. Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(1):129-38.
19. Pérez de Llano LA, Villoro R, Merino M, Gómez Neira MeC, Muñiz C, Hidalgo Á. Cost Effectiveness of Outpatient Asthma Clinics. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(4):196-203.
20. Barnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir Care*. 2015;60(3):455-68.
21. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2010;363(18):1715-26.
22. Tian JW, Chen JW, Chen R, Chen X. Tiotropium versus placebo for inadequately controlled asthma: a meta-analysis. *Respir Care*. 2014;59(5):654-66.
23. Tonelli M, Zingoni M, Bacci E, Dente FL, Di Franco A, Giannini D, et al. Short-term effect of the addition of leukotriene receptor antagonists to the current therapy in severe asthmatics. *Pulm Pharmacol Ther*. 2003;16(4):237-40.
24. Inoue H, Komori M, Matsumoto T, Fukuyama S, Matsumura M, Nakano T, et al. Effects of salmeterol in patients with persistent asthma receiving inhaled corticosteroid plus theophylline. *Respiration*. 2007;74(6):611-6.
25. Kew KM, Undela K, Kotortsy I, Ferrara G. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(9):CD002997.
26. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax*. 2013;68(4):322-9.
27. Iyer VN, Lim KG. Bronchial thermoplasty: reappraising the evidence (or lack thereof). *Chest*. 2014;146(1):17-21.
28. Chupp G, Laviolette M, Cohn L, McEvoy C, Bansal S, Shifren A, et al. Long-term outcomes of bronchial thermoplasty in subjects with severe asthma: a comparison of 3-year follow-up results from two prospective multicentre studies. *Eur Respir J*. 2017;50(2).
29. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(12):1185-91.
30. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, 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.

31. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Lapa e Silva JR, Shah PL, et al. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(6):1295-302.
32. Koh MS, Ang SY, Lam SW, Zhang J, Nguyen HV. Cost-effectiveness of bronchial thermoplasty (BT) treatment relative to no BT treatment option for patients with severe asthma. *European Respir J*. 2014;44(Suppl 58).
33. Cangelosi MJ, Ortendahl JD, Meckley LM, Bentley TG, Anene AM, Shriner KM, et al. Cost-effectiveness of bronchial thermoplasty in commercially-insured patients with poorly controlled, severe, persistent asthma. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015;15(2):357-64.
34. Hew M, Chung KF. Corticosteroid insensitivity in severe asthma: significance, mechanisms and aetiology. *Intern Med J*. 2010;40(5):323-34.
35. Ogirala RG, Aldrich TK, Prezant DJ, Sinnott MJ, Enden JB, Williams MH. High-dose intramuscular triamcinolone in severe, chronic, life-threatening asthma. *N Engl J Med*. 1991;324(9):585-9.
36. Domingo C. Omalizumab for severe asthma: efficacy beyond the atopic patient? *Drugs*. 2014;74(5):521-33.
37. Pennington LF, Tarchevskaya S, Brigger D, Sathiyamoorthy K, Graham MT, Nadeau KC, et al. Structural basis of omalizumab therapy and omalizumab-mediated IgE exchange. *Nat Commun*. 2016;7:11610.
38. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005;60(3):309-16.
39. Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*. 2001;18(2):254-61.
40. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(2):184-90.
41. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD003559.
42. Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R, Georgiou P, Peachey G, Bruce J. The eXpeRience registry: the 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med*. 2013;107(8):1141-51.
43. Barnes N, Menzies-Gow A, Mansur AH, Spencer D, Percival F, Radwan A, et al. Effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a retrospective UK real-world study. *J Asthma*. 2013;50(5):529-36.
44. Domingo C, Moreno A, José Amengual M, Montón C, Suárez D, Pomares X. Omalizumab in the management of oral corticosteroid-dependent IGE-mediated asthma patients. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(1):45-53.
45. Korn S, Thielen A, Seyfried S, Taube C, Kornmann O, Buhl R. Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. *Respir Med*. 2009;103(11):1725-31.

46. Schumann C, Kropf C, Wibmer T, Rüdiger S, Stoiber KM, Thielen A, et al. Omalizumab in patients with severe asthma: the XCLUSIVE study. *Clin Respir J*. 2012;6(4):215-27.
47. Brusselle G, Michils A, Louis R, Dupont L, Van de Maele B, Delobbe A, et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med*. 2009;103(11):1633-42.
48. Cazzola M, Camiciottoli G, Bonavia M, Gulotta C, Ravazzi A, Alessandrini A, et al. Italian real-life experience of omalizumab. *Respir Med*. 2010;104(10):1410-6.
49. Vennera Mdel C, Perez De Llano L, Bardagi S, Ausin P, Sanjuas C, Gonzalez H, et al. Omalizumab therapy in severe asthma: experience from the Spanish registry--some new approaches. *J Asthma*. 2012;49(4):416-22.
50. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009;360(10):985-93.
51. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009;360(10):973-84.
52. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651-9.
53. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1189-97.
54. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1198-207.
55. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, et al. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. *Clin Ther*. 2016;38(9):2058-70.e1.
56. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(10):1125-32.
57. Corren J WS, Janka L, Brien C, Zangrilli J. A randomized phase 3 study of reslizumab efficacy in relation to blood eosinophil levels in patients with moderate to severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;44:s4673.
58. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest*. 2016;150(4):789-98.
59. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(5):355-66.
60. Murphy K JJ, Biermer L, Fahrenholtz JM, Shalit Y, Ggarin M. Long-term safety and efficacy of reslizumab in patients with inadequately controlled, moderate-to-severe asthma and elevated blood eosinophil counts: an open-label extension study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:A6455.

61. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(6):1344-53.e2.
62. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2115-27.
63. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2128-41.
64. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2017.
65. Patel TR, Sur S. IgE and eosinophils as therapeutic targets in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17(1):42-9.
66. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med.* 2013;368(26):2455-66.
67. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet.* 2016;388(10039):31-44.
68. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA), 2016. Disponible en: <http://www.ginasthma.org/>. 2016.
69. Froidure A, Mouthuy J, Durham SR, Chanez P, Sibille Y, Pilette C. Asthma phenotypes and IgE responses. *Eur Respir J.* 2016;47(1):304-19.
70. Domingo C, Pomares X, Angril N, Rudi N, Amengual MJ, Mirapeix RM. Effectiveness of omalizumab in non-allergic severe asthma. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2013;27(1):45-53.
71. de Llano LP, Vennera Mdel C, Alvarez FJ, Medina JF, Borderias L, Pellicer C, et al. Effects of omalizumab in non-atopic asthma: results from a Spanish multicenter registry. *J Asthma.* 2013;50(3):296-301.
72. Garcia G, Magnan A, Chiron R, Contin-Bordes C, Berger P, Taillé C, et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. *Chest.* 2013;144(2):411-9.
73. Domingo C, Pomares X, Navarro A, Rudi N, Sogo A, Dávila I, et al. Omalizumab Is Equally Effective in Persistent Allergic Oral Corticosteroid-Dependent Asthma Caused by Either Seasonal or Perennial Allergens: A Pilot Study. *Int J Mol Sci.* 2017;18(3).
74. Mukherjee M, Aleman Paramo F, Kjarsgaard M, Salter B, Nair G, LaVigne N, et al. Weight-adjusted Intravenous Reslizumab in Severe Asthma with Inadequate Response to Fixed-dose Subcutaneous Mepolizumab. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017.

75. Domingo C. Overlapping Effects of New Monoclonal Antibodies for Severe Asthma. *Drugs*. 2017.
76. Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(2):CD000364.
77. González-Romo F, Picazo JJ, García Rojas A, Labrador Horrillo M, Barrios V, Magro MC, et al. [Consensus document on pneumococcal vaccination in adults at risk by age and underlying clinical conditions. 2017 Update]. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30(2):142-68.