



PROGRAMA de FORMACIÓN SEMERGEN

MANEJO PRÁCTICO DEL PACIENTE

ASMA GRAVE NO CONTROLADA

Solicitada acreditación
a la Comisión de Formación
Continuada de las Profesiones
Sanitarias de la Comunidad
de Madrid-SNS



(grupo) IMC
&



SEMERGEN
Sociedad
Española
de Médicos
de Atención
Primaria
AP
CNV 0091-2017



PROGRAMA de FORMACIÓN SEMERGEN

MANEJO PRÁCTICO DEL PACIENTE

ASMA GRAVE NO CONTROLADA

COORDINACIÓN DEL PROGRAMA

Agencia de Formación de SEMERGEN

COORDINACIÓN CIENTÍFICA

Dr. JOSÉ TOMÁS GÓMEZ SÁENZ

Médico de Familia. Director médico del Centro de Salud de Nájera (La Rioja). Coordinador del Grupo de Respiratorio de Semergen

AUTORES

Dr. CARLOS ALMONACID SÁNCHEZ

Neumólogo. Hospital Ramón y Cajal. Unidad de Asma. Laboratorio de Pruebas Funcionales Respiratorias. Miembro del Área de Asma de NEUMOMADRID y de SEPAR

Dr. JOSÉ TOMÁS GÓMEZ SÁENZ

Médico de Familia. Director médico del Centro de Salud de Nájera (La Rioja). Coordinador del Grupo de Respiratorio de Semergen

Dr. ANTONIO HIDALGO REQUENA

Médico de Familia. UGC Lucena (Área Sanitaria Sur de Córdoba). Miembro del Grupo de Respiratorio de SEMERGEN

**PROGRAMA DE FORMACIÓN SEMERGEN · MANEJO
PRÁCTICO DEL PACIENTE es una actividad de FORMACIÓN
CONTINUADA y ACREDITADA**

**Para poder evaluarse y optar al diploma acreditativo deberá
pinchar en el siguiente enlace:**

www.manejopractico-paciente.com



© Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)
Goya, 25-5º izda. 28001 Madrid
www.semergen.es

Coordinación editorial:

IMC

Alberto Alcocer 13, 1.º D
28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70 · Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es · imc@imc-sa.es

ISBN: XXX-XX-XXXX-XXX-X
Depósito Legal: M-XXXXX-XXXX

Ni el propietario del copyright, ni el coordinador editorial, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.



ÍNDICE

Prólogo _____ 5

Dr. José Tomás Gómez Sáenz

El asma, un problema de salud. ¿De qué se trata y cuál es su importancia? _____ 7

Dr. José Tomás Gómez Sáenz

¿Cuál es la diferencia entre control y gravedad? _ 11

Dr. José Tomás Gómez Sáenz

¿Cómo se origina el asma? _____ 17

Dr. José Tomás Gómez Sáenz

¿Qué manifestaciones clínicas presenta y qué encontramos en la exploración física? _____ 21

Dr. Antonio Hidalgo Requena

¿Qué exploraciones complementarias se deben realizar? _____ 23

Dr. Antonio Hidalgo Requena

¿Cuál es el diagnóstico diferencial? _____ 25

Dr. Antonio Hidalgo Requena

¿Cuáles son sus factores de riesgo? _____ 31

Dr. Antonio Hidalgo Requena

¿Qué se considera asma grave no controlada? _ 35

Dr. Antonio Hidalgo Requena

¿Cuáles son los fenotipos del asma grave no controlada? _____ 41

Dr. Antonio Hidalgo Requena

¿Cómo se trata al paciente con asma grave no controlada? _____ 47

Dr. Carlos Almonacid Sánchez

¿Cuándo debemos derivar a otro nivel asistencial? _____ 59

Dr. Carlos Almonacid Sánchez, Dr. José Tomás Gómez Sáenz y Dr. Antonio Hidalgo Requena

En resumen _____ 61**Algoritmo de manejo en Atención Primaria ____ 63**

Dr. Carlos Almonacid Sánchez, Dr. José Tomás Gómez Sáenz y Dr. Antonio Hidalgo Requena

Bibliografía _____ 65**Test de evaluación _____ 80**



PRÓLOGO

Dr. José Tomás Gómez Sáenz

El asma es una enfermedad prevalente que limita las actividades de los pacientes que la padecen, ocasionando un elevado gasto sanitario.

En los últimos años hemos aprendido que el asma no es una única enfermedad, sino un síndrome que engloba diferentes fenotipos. Aunque disponemos de unas excelentes guías de práctica clínica que nos orientan en su manejo, la realidad asistencial está muy lejos de un control óptimo de la misma.

Las guías de práctica clínica (Guía Española para el Manejo del Asma -GEMA- y *Global Initiative for Asthma* -GINA-) inciden en el control de la enfermedad como objetivo del tratamiento. El control del asma, definido como el grado en el que las manifestaciones de la enfermedad están ausentes o se ven reducidas al máximo por las intervenciones terapéuticas, continúa siendo subóptimo. Así, los resultados fuera de ensayos clínicos no superan un 20-50 % de pacientes bien controlados.

Aunque los pacientes con asma grave no suponen más del 15 % de la carga de la enfermedad, consumen más de la mitad de los recursos, estimados para toda la enfermedad en más de 1.500 millones de euros anuales.

El manejo del asma grave requiere de una sistematización en su manejo, con derivación a unidades especializadas en los casos no controlados.

El objetivo de esta monografía es ayudar al médico de Atención Primaria en el manejo del paciente con asma grave no controlada, donde la colaboración y adecuada derivación a Atención Especializada constituye el eje fundamental de la atención.



EL ASMA, UN PROBLEMA DE SALUD. ¿DE QUÉ SE TRATA Y CUÁL ES SU IMPORTANCIA?

Dr. José Tomás Gómez Sáenz

El asma es un síndrome inflamatorio crónico de la vía aérea que incluye diferentes fenotipos en los que los factores genéticos y ambientales interactúan y se manifiestan clínicamente de un modo similar ⁽¹⁾. Tanto la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) ⁽²⁾ como la *Global Initiative for Asthma* ⁽³⁾ la definen como una enfermedad inflamatoria que cursa con una hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o de manera espontánea, caracterizada por la presencia variable de síntomas (sibilancias, disnea, opresión torácica y tos), que varían tanto en intensidad como temporalmente y que en muchas ocasiones pueden ser desencadenados por diversos factores, como el ejercicio, la exposición a alérgenos, las condiciones atmosféricas o infecciones víricas.

El asma es un problema global de salud que afecta a unos 334 millones de personas en el mundo, asociando una enorme carga de discapacidad ⁽¹⁾. A pesar de los avances en el tratamiento y la difusión de las guías de práctica clínica (GPC) ^(2,3), es la responsable de unas 250.000 muertes anuales (una de cada 250 muertes en el mundo), la mayoría de ellas evitables ^(4,5).

Hasta hace poco se había considerado una enfermedad principalmente de la infancia; sin embargo, **múltiples estudios epidemiológicos indican que es una patología altamente prevalente en la población mayor, a la que afecta de modo más significativo que a los jóvenes, sobre todo en lo que se refiere a mortalidad, hospitalizaciones, coste sanitario y calidad de vida** ⁽⁶⁾. Hasta un 15 % del asma que se diagnostica en adultos puede atribuirse a la exposición laboral a alérgenos e irritantes pulmonares ⁽⁷⁾.



Su prevalencia se incrementó de modo marcado a partir de la segunda mitad del siglo xx, quizá por mejoras en el diagnóstico y posterior inclusión de los fenotipos, pero parece haberse estabilizado en los últimos años, sobre todo en los países con las tasas más altas ^(1, 8, 9), con la excepción de los Estados Unidos ⁽¹⁰⁾ y los países en vías de desarrollo; en estos últimos se observan incrementos de hasta un 20 % ⁽¹¹⁾.

Entre otros, dos grupos han estudiado la prevalencia del asma a nivel mundial. El Estudio Internacional de Asma y Alergia en Niños (ISAAC), mediante un cuestionario y un videocuestionario, estudió a niños y adolescentes de dos grupos de edad (6-7 y 12-14 años) ⁽¹²⁾. La prevalencia para nuestro país estima que el 10 % de los niños son asmáticos, con una mayor afectación en zonas costeras y en varones de 6-7 años ⁽²⁾. El Estudio Europeo de Salud Respiratoria (ECRHS) incluyó a personas entre 20 y 44 años mediante cuestionarios y la realización de una prueba de hiperreactividad con metacolina. Demostró una gran variabilidad geográfica y una probable relación con el desarrollo industrial. Sus datos para España estimaban la prevalencia en un 5 % de ese grupo etario ⁽¹³⁾. Un 8,5 % de los adultos entre 18 y 45 años tienen síntomas compatibles con asma ⁽¹⁾. Hay menos estudios en poblaciones mayores. Un estudio italiano en población general encontraba unas tasas de incidencia de asma en mayores de 40 años de 2,27/1.000 personas año ⁽¹⁴⁾, mientras que un estudio francés en mayores de 64 años reflejaba una tasa de 3/1.000, encontrando una clara relación entre asma y obesidad ^(15, 16). El asma es más prevalente y grave en varones jóvenes, con una inversión de género a partir de la pubertad ⁽¹⁷⁾. Del papel que desempeñan las hormonas sexuales en este cambio, que se inicia a los 11 años, nos hablan el incremento de riesgo que presentan las mujeres con menarquía precoz, la relación lineal con el número de hijos, la protección de los anticonceptivos orales y la menopausia precoz y la disminución de riesgo de asma grave que presentan las mujeres mayores de 45 años que no aparece en los varones de esa edad ⁽¹⁸⁾.

El asma es una enfermedad heterogénea y cambiante. Hasta un 75 % de los niños con diagnóstico de asma pierden esa condición al pasar a la edad adulta. Los niños más sintomáticos, con mayor alteración de la función pulmonar y mayor grado de sensibilización

a alérgenos son los que menos remiten. Cuando el diagnóstico de asma se realiza en la edad adulta, las tasas de remisión son menores del 5 % ^(19, 20).

Entre el 1 y el 2 % del presupuesto de salud en España se destina al asma, unos 1.480 millones de euros ^(12, 21), con un 36 % del mismo dedicado al asma pediátrica ⁽²²⁾. El mejor manejo de la enfermedad ha cambiado la distribución del gasto. Así, a finales de los 80 más del 50 % se dedicaba a las hospitalizaciones y atención en urgencias, suponiendo actualmente un 75 % del gasto el dedicado a los fármacos ⁽⁸⁾. En los últimos 30 años, los ingresos por asma han llegado a disminuir hasta en un 80 % ⁽⁹⁾. Los costes se relacionan claramente con el nivel de control. En 2013, en España, un paciente bien controlado suponía un gasto anual de unos 600 €, frente a los 2.200 € de los no controlados. En la etapa infantil, el coste medio de un paciente grave no controlado puede alcanzar más de 5.000 € ⁽²²⁾.

Pese a las mejoras en el manejo de la enfermedad, hasta un 50 % de los asmáticos tendrán exacerbaciones ⁽¹⁾. En Europa, hasta el 38 % de los niños y el 16 % de los adultos asmáticos han perdido días de colegio o de trabajo y más del 60 % tienen que limitar sus actividades a causa de la enfermedad ^(1, 22).

La mortalidad por asma en España a nivel global ha venido disminuyendo desde 1960 hasta hoy, si bien la pendiente descendente se suaviza a partir de los 90 y solo desciende posteriormente en varones. En 1960 la tasa de mortalidad por asma y 100.000 habitantes era de 9,36, bajando hasta 2,2 en 2005 y 2,01 en 2014 ⁽²³⁾. La mortalidad en mujeres es superior a la de los hombres a partir de finales de los 80 ⁽²⁴⁾. En 2015 fallecieron por asma en España 1.134 personas (195 varones y 939 mujeres), según datos del Instituto Nacional de Estadística ⁽²³⁾. En los últimos 20 años las cifras absolutas no han cambiado, pero sí lo ha hecho la distribución por sexos. Así, en 1990, los varones fallecidos suponían el 45 % del total, pasando al 17 % en 2015. Hasta los 35 años fallecen más varones que mujeres. La mortalidad se concentra sobre todo en mayores de 65 años (85 % del total). Aunque la fiabilidad de los certificados de defunción en ancianos puede sobreestimar la mortalidad por asma entre un 26 y un 80 % ^(25, 26), las cifras nos deben mover a la reflexión sobre el manejo de una enfermedad en la que menos del 5 % de los pacientes se definen como asma grave no controlada ^(14, 27).

La mortalidad que mejor relaciona un sistema sanitario y el asma es la específica de los grupos entre 15 y 34 años, encontrándose en el 0,04 por 100.000 en 2015, una de las más bajas de nuestro entorno ^(23,24,28,29).

Muchos de los pacientes que fallecen por asma están clasificados como leves y moderados, y hasta un 45 % de los fallecidos no solicitaron asistencia médica en su última agudización; en el 77 % no constaba ningún plan de acción y en menos del 20 % su tratamiento estaba ajustado a su nivel de gravedad ⁽³⁰⁾. Entre los factores de riesgo asociados a mayor mortalidad se han citado la hospitalización o visitas a urgencias en el último año, el abandono de los glucocorticoides inhalados (GCI) u orales (CO), pobre adherencia al tratamiento inhalado, la falta de un plan de acción, los trastornos psiquiátricos o la alergia alimentaria asociada, el desempleo, un asma de larga duración con alteraciones de la función pulmonar o la falta de reconocimiento de la gravedad de la exacerbación, junto con tratamientos iniciales de la exacerbación inadecuados ^(9,28,31,32).



¿CUÁL ES LA DIFERENCIA ENTRE CONTROL Y GRAVEDAD?

Dr. José Tomás Gómez Sáenz

Aunque las GPC nos ayudan en el manejo de la enfermedad, la realidad de la práctica clínica dista mucho de ser ideal. En la medida de lo posible, la evidencia de la obstrucción que confirme el diagnóstico del asma debería documentarse en las fases iniciales de la enfermedad, ya que la naturaleza cambiante de la misma puede hacer que el asma mejore, bien espontáneamente o con el tratamiento. Una vez iniciado el tratamiento controlador es más difícil confirmar la enfermedad ⁽³³⁾. En la práctica habitual, a menos del 50 % de los pacientes se les ha realizado una espirometría previa al diagnóstico ⁽³⁴⁾.

GEMA y GINA recomiendan que el tratamiento se base en el control del asma, definido como el grado en que sus manifestaciones están ausentes o se ven reducidas al máximo por las intervenciones terapéuticas ^(2,3) (tablas 1 y 2).

Fuera de ensayos clínicos, los pacientes con buen control no superan el 50 %, siendo estas cifras peores en nuestro país ^(35,36). Así, el estudio de Díez *et al.*, publicado en 2008 sobre 6.518 asmáticos atendidos en Atención Primaria, detecta un 71,6 % de casos con mal control de la enfermedad ⁽³⁷⁾. En el reciente estudio MAGIC (*Measuring Asthma Gina Control Study*) sobre 1.363 asmáticos estables atendidos en consultas españolas de Atención Primaria, Neumología y Alergología, solo el 12,7 % estaba bien controlado (de acuerdo con los criterios de control definidos en la GINA 2006), a pesar de que el 60 % de los pacientes y el 50 % de sus médicos consideraban su asma como bien controlada ⁽³⁸⁾.

Los conceptos de severidad/gravedad y control son diferentes. La severidad puede determinarse en función de los síntomas que presentan los pacientes en ausencia de tratamiento (tabla 3) o en función del mínimo nivel de tratamiento que consigue un buen

Tabla 1. Clasificación del nivel de control del asma en adultos

	BIEN CONTROLADA (todos los siguientes)	PARCIALMENTE CONTROLADA (cualquier medida en cualquier semana)	MAL CONTROLADA
Síntomas diurnos	≤ 2 veces a la semana	Ninguno o > 2 veces a la semana	Si ≥ 3 características de asma parcialmente controlada
Limitación de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos/ despertares	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad de medicación de alivio/rescate (SABA)	Ninguna o ≤ 2 veces a la semana	> 2 veces a la semana	
Función pulmonar FEV ₁ PEF	> 80 % del valor teórico > 80 % del mejor valor personal	< 80 % del valor teórico < 80 % del mejor valor personal	
Exacerbaciones	Ninguna	≥ 1/año	≥ 1 en cualquier semana

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; SABA: agonista β₂-adrenérgico de acción corta.

Fuente: tomada de la referencia 2.

control (tabla 4). Así, un paciente con asma grave puede estar bien controlado, mientras que otro con asma persistente leve puede no alcanzar el control ⁽³⁹⁾.

El asma grave se define como aquella asma que requiere tratamiento con altas dosis de GCI, más una segunda medicación controladora en el último año y/o el uso de CO al menos 6 meses de ese año para prevenir la pérdida de control de la enfermedad, o que permanece sin control a pesar del uso de este tratamiento ⁽⁴⁰⁾. Incluye a los pacientes en niveles 4 y 5 de GINA o 5 y 6 de GEMA ^(2, 3), tanto controlados como no controlados, y se desarrolla posteriormente en esta monografía. Debe tenerse en cuenta que la respuesta

Tabla 2. Tratamiento de mantenimiento del asma en el adulto

	Escalones de tratamiento					
	Disminuir	Escalones de tratamiento				Aumentar
	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3	Nivel 4	Nivel 5	Nivel 6
De elección		GCI a bajas dosis	GCI a bajas dosis + LABA	GCI a dosis medias + LABA	GCI a dosis altas + LABA	GCI a dosis altas + LABA + tiotropio o ARLT o teofilina
Otras opciones		ARLT	GCI a dosis medias		Si mal control, añadir: tiotropio y/o ARLT y/o teofilina	Si persiste mal control, considerar: termoplastia y/o triamcinolona IM o glucocorticoides VO
			GCI a dosis bajas + ARLT	GCI a dosis medias + ARLT	Si persiste mal control, considerar tratamiento por fenotipos: <ul style="list-style-type: none"> • Omalizumab: asma alérgica • Azitromicina: asma neutrofílica • Reducción ponderal: obesidad 	
A demanda	SABA			SABA o GCI a dosis bajas + formoterol		
	Educación, control ambiental, tratamiento de la rinitis y otras comorbilidades					
			Considerar inmunoterapia con alérgenos			

ARLT: antagonista de los receptores de los leucotrienos; GCI: glucocorticoide inhalado; LABA: agonista β_2 -adrenérgico de acción larga; SABA: agonista β_2 -adrenérgico de acción corta.

Fuente: tomada de la referencia 2.

Tabla 3. Clasificación de la gravedad del asma en adultos (antes de recibir tratamiento)

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Síntomas diurnos	No (2 veces o menos a la semana)	Más de 2 veces a la semana	Síntomas a diario	Síntomas continuos (varias veces al día)
Medicación de alivio (β_2-adrenérgico de acción corta)	No (2 veces o menos/semana)	Más de 2 veces a la semana, pero no a diario	Todos los días	Varias veces al día
Síntomas nocturnos	No más de 2 veces al mes	Más de 2 veces al mes	Más de una vez a la semana	Frecuentes
Limitación de la actividad	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
Función pulmonar (FEV_1 o PEF) % teórico	> 80 %	> 80 %	> 60 - < 80 %	≤ 60 %
Exacerbaciones	Ninguna	Una o ninguna al año	Dos o más al año	Dos o más al año

FEV_1 : volumen espiratorio forzado en el primer minuto; PEF: flujo espiratorio máximo.

Fuente: tomada de la referencia 2.

al tratamiento puede ser lenta o, por el contrario, responder inicialmente y presentar recaídas. Por ello, antes de etiquetar a un paciente como asma grave, se precisará un periodo de monitorización relativamente largo en el que deben investigarse otros posibles diagnósticos ⁽⁴¹⁾.

Cada día hay más evidencia de que el asma no es una enfermedad única ⁽⁵⁾, como se ha evidenciado por la diversidad de presentaciones clínicas, características fisiológicas y respuesta al tratamiento. Definimos fenotipo como aquellas características clínicamente observables de una enfermedad que resultan de la interacción

Tabla 4. Clasificación de la gravedad del asma cuando está bien controlada con el tratamiento (distribuida en escalones)

Gravedad	Intermitente		Persistente	
		Leve	Moderada	Grave
Necesidades mínimas de tratamiento para mantener el control	Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3 o escalón 4	Escalón 5 o escalón 6

Fuente: tomada de la referencia 2.

entre el ambiente y el genotipo que son relativamente estables^(42, 43), frente al endotipo, que describiría la enfermedad a través de distintos mecanismos patogénicos a nivel celular^(43, 44).

En el manejo habitual del asma no grave, las GPC nos dan respuesta a la mayoría de los pacientes; sin embargo, en el caso del asma grave, el manejo por fenotipos nos permite una mayor y mejor personalización de los tratamientos, sobre todo en adultos, ya que los niños parecen representar una población más homogénea, con una preponderancia de atopia-alergia y mayor concentración de la fracción espiratoria del óxido nítrico (FE_{NO}) que los asmáticos menos graves⁽⁴⁵⁾.

Desde las categorizaciones entre asma extrínseca e intrínseca de los años 40, la asociación entre asma, poliposis y sensibilización a antiinflamatorios en los 60, edad de inicio, función pulmonar o eosinofilia en esputo, entre otras, hemos pasado a sofisticados estudios con técnicas multivariantes que han permitido concluir en la existencia de al menos cuatro fenotipos/endotipos en el asma grave, aceptablemente definidos por su historia natural, marcadores, clínica y respuesta al tratamiento (ver después)^(1, 8, 40, 42, 44, 46, 47).



¿CÓMO SE ORIGINA EL ASMA?

Dr. José Tomás Gómez Sáenz

El asma es un proceso inflamatorio crónico que condiciona la resistencia al flujo aéreo de las vías respiratorias. En su patogenia intervienen diversos tipos de células y múltiples mediadores que producen los mecanismos característicos de la inflamación, obstrucción, hiperrespuesta bronquial y remodelado de la vía aérea ⁽⁴⁸⁾.

Dentro de los aspectos inmunológicos asociados al asma nos encontramos con una participación tanto del sistema inmune innato como del adaptativo ⁽⁴⁹⁾ (figura 1).

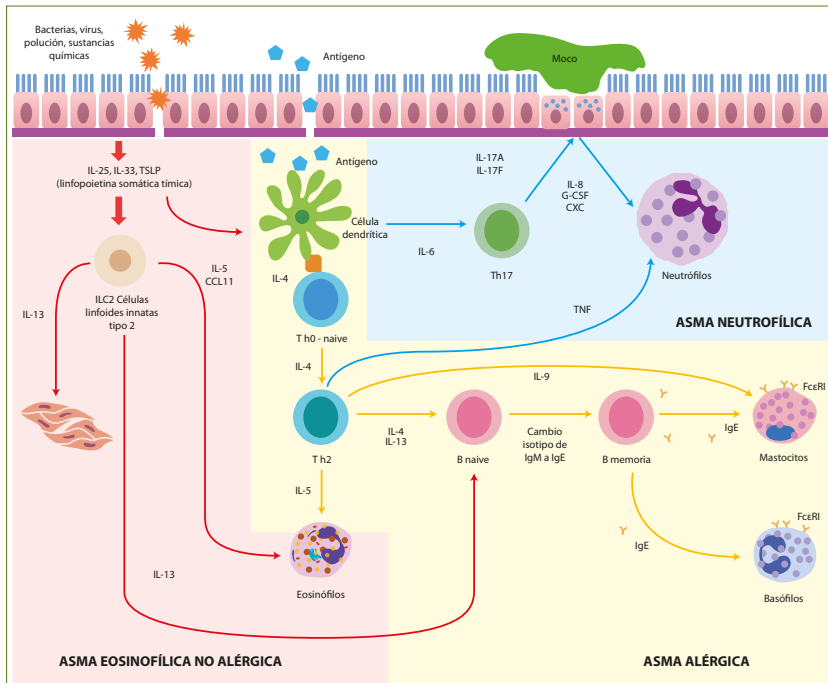


Figura 1. Fisiopatología del asma y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Fuente: modificada de las referencias 54,60 y 61.

Lejos de ser una mera barrera estructural, el epitelio de la vía aérea responde a agresiones ambientales, como alérgenos, virus, humo del tabaco o polución, entre otros, con la liberación de mediadores inflamatorios y péptidos antimicrobianos⁽⁵⁰⁾. Un epitelio dañado libera interleucinas (IL) IL-25, IL-33 y la proteína TSLP, que activan las células *T-natural killer*, basófilos, eosinófilos, mastocitos y nuocitos (*Th2-helper*), que liberan citoquinas. La IL-33 es liberada por los macrófagos en relación con infección por virus de la gripe. Además, un epitelio alterado puede permitir el paso de antígenos, que en condiciones normales serían inocuos, a un medio pro Th-2, estimulando la diferenciación de las células *Th-naïve* a Th-2, con la consiguiente producción de inmunoglobulina E (IgE). La hiperproducción de IL-13 conduce a la hiperreactividad bronquial y al remodelado a través de la estimulación de células epiteliales, miocitos o fibroblastos⁽⁸⁾.

Los receptores tipo *toll-like* juegan un papel crucial en la activación del sistema innato; se trata de receptores transmembrana con un dominio extracelular que se encuentran presentes principalmente en monocitos, macrófagos y células dendríticas, aunque también en el epitelio respiratorio⁽⁵¹⁾. Los linfocitos T (LT) CD4 o *helper* son las células esenciales para la memoria inmunológica. Dependiendo del antígeno que le presentan, entre otras, las células dendríticas, y de las citoquinas originadas por la respuesta inmune innata, pueden transformarse en Th1, Th2, Th9, Th17, Th22 o T reguladores (T-reg)⁽⁵²⁾. Los LTh1 protegen contra patógenos intracelulares y están presentes en procesos inflamatorios crónicos o en la inmunidad órgano-específica. Los LTh2 protegen frente a parásitos o helmintos y participan en la patogenia de enfermedades alérgicas, como el asma; producen interleucinas (IL) 4, 5, 9 y 13. Los LTh9 (IL-9, IL-10) se relacionan con el asma alérgica y la autoinmunidad. El bloqueo de la IL-9 disminuye la eosinofilia, la IgE sérica y la hiperreactividad bronquial⁽⁵³⁾. Los LTh17 (IL-17, IL-21, IL-22 e IL-26) nos protegen frente a bacterias y hongos extracelulares y participan en la génesis del asma crónica severa; están elevados en el asma grave y potencian la acción de fibroblastos y células musculares lisas de la vía aérea⁽⁴⁹⁾.

Los LT CD8 o citotóxicos también participan en la patogenia del asma a través del incremento de subpoblaciones Th2 por la mediación de IL-4, IL-5 e IL-13, relacionándose con la disminución del volumen espiratorio forzado en el primer minuto (FEV₁).

Los T-reg presentan efectos inmunomoduladores a través de la IL-10, disminuyendo la respuesta Th2. Su número aumenta con la inmunoterapia con alérgenos ^(8, 49, 52).

La visión clásica del asma como una enfermedad mediada por la IgE Th2 dependiente no explica todas sus formas de presentación. De cualquier modo, los asmáticos y atópicos presentan un desequilibrio en sus poblaciones de LT a favor de los Th2. Sus IL-4 e IL-13 favorecen la producción de IgE por las células plasmáticas; IL-5 e IL-9 atraen a los mastocitos, mientras que IL-4, IL-9 e IL-13 estimulan la producción de moco ⁽⁵⁴⁾ (figura 1).

Las células efectoras del asma alérgica son los mastocitos y los eosinófilos ⁽⁵⁵⁾ (figura 2). Los primeros responden tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa. Los mastocitos influyen en la

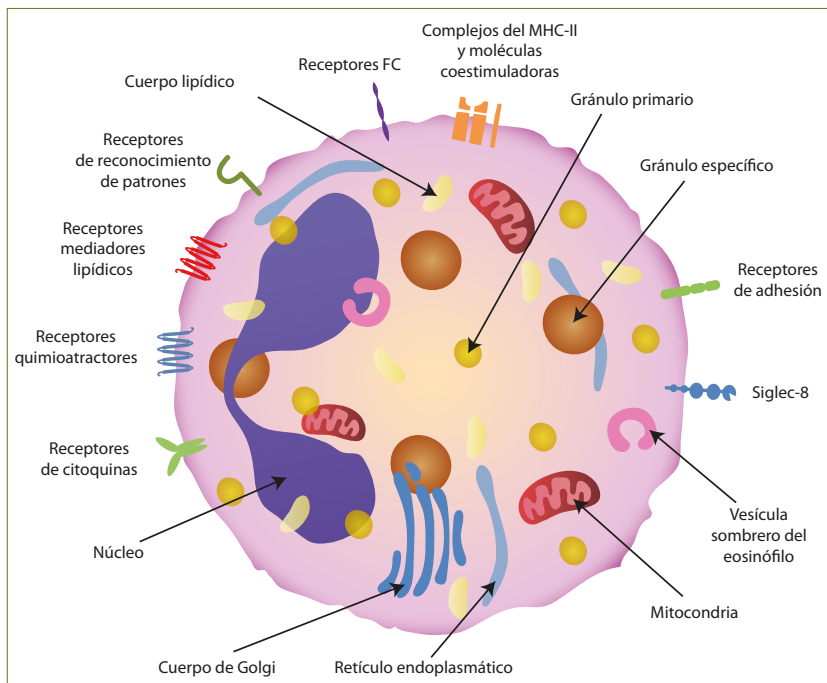


Figura 2. Ultraestructura del eosinófilo

Fuente: tomada de la referencia 55.

diferenciación de las células musculares hacia un fenotipo más contráctil ⁽⁴⁹⁾. Ambos tipos de células, a través de la interacción de la IgE con su receptor de alta afinidad (FcγRI), liberan mediadores preformados (histamina, heparina o α-IFN) o sintetizados (prostaglandinas y leucotrienos) que perpetúan la inflamación ⁽⁵⁶⁾. La IL-5 tiene un papel esencial en la diferenciación de los eosinófilos. Todo ello tiene consecuencias en el tratamiento del asma grave, ya que se ha demostrado que tanto la depleción del número de eosinófilos mediante anticuerpos monoclonales anti-IL-5 como frente a IgE mejora a los asmáticos graves ^(49, 57, 58).

Las posibles dianas terapéuticas en el manejo del asma grave se representan en la figura 3⁽⁵⁹⁾.

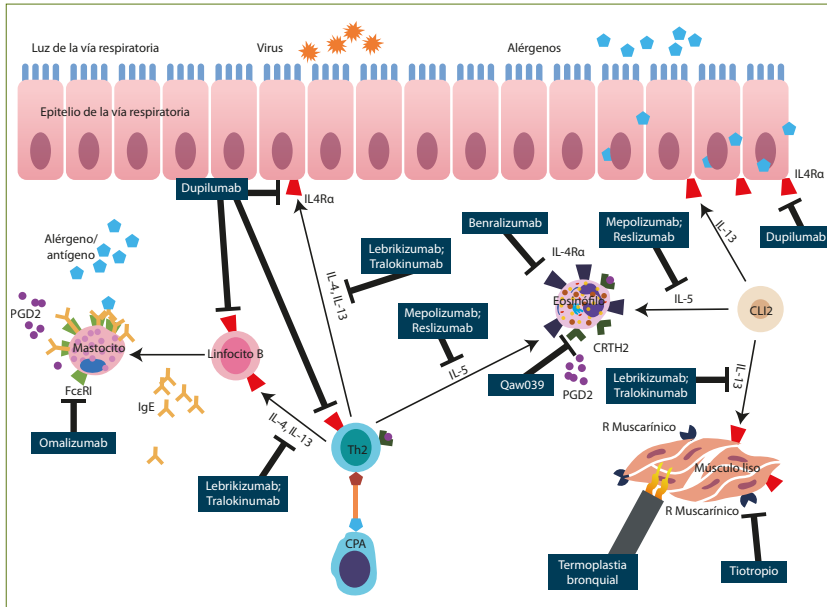


Figura 3. Dianas terapéuticas en el asma grave

Fuente: adaptada de las referencias 59 y 62.



¿QUÉ MANIFESTACIONES CLÍNICAS PRESENTA Y QUÉ ENCONTRAMOS EN LA EXPLORACIÓN FÍSICA?

Dr. Antonio Hidalgo Requena

Es conveniente abordar de nuevo al paciente y realizar una adecuada historia clínica, indagando sobre la aparición de los primeros síntomas, su variabilidad en el tiempo y su relación con desencadenantes específicos que conduzcan hacia la sospecha de asma o de otra enfermedad confusora.

Si los síntomas se inician después de una infección respiratoria, pueden orientar a una bronquiolitis o la presencia de bronquiectasias, si el paciente ha presentado infecciones recurrentes o un episodio de neumonía previa. El inicio de los síntomas en edades tempranas sugiere una asociación más frecuente con atopia, a diferencia del asma de inicio tardío en el adulto, con menos asociación a alergias. Síntomas nocturnos o durante el sueño se pueden relacionar a reflujo gastroesofágico o apnea del sueño.

La exploración debe incluir la vía aérea alta (obstrucción nasal, poliposis, sinusitis, rinitis alérgica), examen del cuello (bocio, adenopatías, masas, desviación de la tráquea), examen cardiopulmonar completo (sibilancias difusas o localizadas, crepitantes basales o localizados, signos de insuficiencia cardíaca o hipertensión pulmonar), examen de la piel (estigmas de vasculitis, sarcoidosis, dermatitis atópica, acropaquias).



¿QUÉ EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS SE DEBEN REALIZAR?

Dr. Antonio Hidalgo Requena

Se debe intentar confirmar la existencia de una obstrucción variable al flujo aéreo mediante las pruebas de función pulmonar (PFP) habituales (figura 4).

La confirmación del diagnóstico de asma se basa en la demostración espirométrica de una limitación del flujo espiratorio con respuesta significativa al broncodilatador. Los resultados de la espirometría se expresan en forma de gráficos flujo-volumen y volumen-tiempo de la fase inspiratoria y espiratoria del ciclo respiratorio. Estaremos ante un patrón espirométrico obstructivo cuando el resultado obtenido del cociente FEV_1/FVC (capacidad vital forzada) sea inferior a 0,7 (70 %). Este patrón se considera una broncodilatación positiva si tras la administración de un agonista $\beta 2$ -adrenérgico de acción corta (SABA) el valor de FEV_1 se incrementa al menos un 12 % y 200 ml/min o más. Sin embargo, actualmente se acepta que la presencia de hiperreactividad bronquial (mediante medición seriada del pico de flujo espiratorio en, al menos, 2 semanas, con una

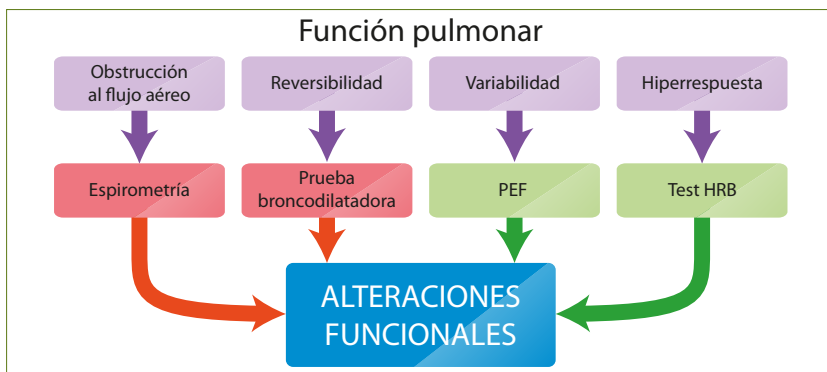


Figura 4. Función pulmonar

Fuente: tomada de la referencia 2.

variabilidad > 20 % o por test de provocación bronquial) puede ser compatible con el diagnóstico de asma. En los pacientes que presentan limitación de los flujos espiratorios sin cambio significativo con broncodilatador se puede explorar si existe reversibilidad después de una prueba con glucocorticoide oral (prednisona 40 mg/día durante 14 a 21 días) o de forma alternativa con glucocorticoides inhalados en dosis muy altas (fluticasona 1.500 a 2.000 mcg/día en 3 a 4 tomas al día, durante 3 a 4 semanas), para después repetir la espirometría ⁽²⁾.

Pueden ser necesarias otras pruebas complementarias en el diagnóstico diferencial: radiografía de tórax, capacidad de difusión, hemograma con recuento de eosinófilos e IgE total. Si está indicado clínicamente, se recurrirá a la prueba de hiperrespuesta bronquial, recogida de cuestionarios específicos de hiperventilación y ansiedad, tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) de tórax, fibrolaringoscopia, fibrobroncoscopia, ecocardiograma, test del sudor, péptido natriurético cerebral, determinación de óxido nítrico exhalado, análisis del esputo inducido, cultivo de esputo, IgE específica en suero para *Aspergillus*, α 1-antitripsina, velocidad de sedimentación globular (VSG), anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos perinucleares (p-ANCA) y pruebas de función tiroidea.

Una vez confirmado el diagnóstico de asma, las guías de práctica clínica recomiendan realizar un estudio alérgico. El objetivo del mismo es valorar la existencia de sensibilización a aeroalérgenos que influyan en el desarrollo del asma o de sus exacerbaciones. Una revisión de la historia clínica, junto con los antecedentes personales o familiares de atopia (rinoconjuntivitis, eccema, alergia alimentaria...) y los síntomas frente a la exposición a aquellos, nos ayudan en la elección de las pruebas complementarias, pudiendo reservar, al menos inicialmente, el estudio de alergia a los casos en que la exposición a aeroalérgenos desencadene o empeore la clínica del asma bronquial y en los escalones terapéuticos 2 a 4. La positividad de las pruebas de alergia solo indica sensibilización, siendo necesario constatar la relevancia clínica de las mismas.

El método de elección es el *prick-test*, puesto que tiene un alto valor predictivo, es muy sensible, con un bajo coste, baterías estándar y una valoración inmediata. La medición de IgE específica sérica frente a alérgenos individuales tiene la misma significación clínica que el *prick*, aunque con menor sensibilidad, mayor especificidad y mayor coste (tabla 2) ^(2, 6).



¿CUÁL ES EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL?

Dr. Antonio Hidalgo Requena

Cuando no se confirma el asma debe hacerse diagnóstico diferencial, preferentemente con otras enfermedades que puedan simular asma y no lo sean (pseudoasmas) ⁽⁴⁰⁾ (tabla 5).

Las “pseudoasmas” suelen ser diagnosticadas tardíamente tras su inicio sintomático, lo que suele conllevar un uso excesivo de medicación antiasmática, con sus posibles efectos secundarios importantes, como en el caso de los glucocorticoides, sobre todo sistémicos (osteoporosis, glaucoma, obesidad, hipertensión).

En el diagnóstico diferencial con las enfermedades de las vías aéreas superiores deberemos tener presentes tanto las que tienen origen orgánico como las funcionales.

En las entidades orgánicas, el síntoma de alerta sobre la localización de la obstrucción en las vías aérea superiores es la presencia de estridor. Puede ser de ayuda la morfología de las asas de flujo-volumen, que puede mostrar alteraciones (aplanamiento), mientras la normalidad se representa con un ascenso y deflexión bruscos. En un paciente asmático que no responde al tratamiento, con sospecha de obstrucción de vías aéreas superiores, estaría justificada la tomografía axial computarizada (TAC), en inspiración y espiración profunda, o la fibrobroncoscopia.

La disfunción de las cuerdas vocales (DCV) es el principal trastorno funcional que provoca disnea aguda, generalmente asociada a estridor, provocado al permanecer las cuerdas vocales parcialmente cerradas durante la inspiración. Se presenta tanto en niños como en adultos, siendo más frecuente en mujeres y en puntuaciones altas en los cuestionarios de ansiedad, y puede estar presente hasta en un 50 % de los pacientes remitidos a una consulta de asma grave no controlada (AGNC) ⁽⁴⁰⁾. Aparece ante estímulos frecuentes (polvo, humo de cigarrillos, irritantes ambientales, ejercicio, reflujo

Tabla 5. Diagnóstico diferencial y enfermedades que pueden confundirse con asma en el adulto

Pseudoasma		Pruebas complementarias	
Orgánicas	Vías superiores	Tumores traqueales	Espirometría con asa inspiratoria TAC inspiración/expiración vía superior
		Anomalías congénitas de vías aéreas	
		Anomalías congénitas vasculares	
		Traqueobroncomalacia	
		Policondritis recidivante idiopática	
		Amiloidosis traqueal	
		Estenosis de vías aéreas asociadas a EII	
		Bocio endotorácico	
		Mediastinitis fibrosantes crónicas	
		Disfunción de cuerdas vocales	
Vías inferiores	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	TACAR de tórax Pletismografía y difusión	
	Bronquiolitis obliterante	TACAR de tórax en inspiración/expiración Pletismografía/atrapamiento aéreo	
	Fibrosis quística	Test del sudor	
	Bronquiectasias	TACAR de tórax	
	Aspergilosis broncopulmonar alérgica	IgE total y específica a <i>aspergillus</i> /precipitinas	
	Síndromes eosinofílicos pulmonares	ANCAp/biopsia órganos afectados Fibrobroncoscopia (lavado broncoalveolar)	
Disneas funcionales o psicógenas		Cuestionario de hiperventilación de Nijmegen Valoración psicológica	
Enfermedades de otros órganos	Insuficiencia cardiaca congestiva	TACAR de tórax ECG/ecocardiograma	

ANCAp: anticuerpos perinucleares anticitoplasma de los neutrófilos; ECG: electrocardiograma; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; IgE: inmunoglobulina E; TACAR: tomografía axial computarizada de alta resolución; TAC: tomografía axial computarizada.

Fuente: adaptada de la referencia 40.

gastroesofágico, atletas) ⁽⁶³⁾, aunque no es infrecuente su presentación sin desencadenantes evidentes. Puede aparentar gravedad, pero la pérdida de conciencia es muy rara, soliendo ceder espontáneamente y de modo brusco en la mayoría de los casos. No presentan eosinofilia, elevación de IgE ni cifras elevadas de FE_{NO} ⁽⁶³⁾.

Se debe sospechar en pacientes diagnosticados de asma con mucho tratamiento y poca respuesta clínica y funcional. Se debe preguntar, si hay dificultad o ruido al inspirar, sobre el sitio donde les parece que está la obstrucción, la respuesta a los agonistas β_2 de acción corta y si tienen síntomas nocturnos ⁽⁶³⁾. Muy distinto al asma, refieren dificultad en la inspiración, señalan el cuello como sitio que se estrecha, no responden a agonistas β_2 y no tienen síntomas nocturnos ⁽⁶³⁾. En la auscultación pueden encontrarse *roncus* y sibilancias indistinguibles de las de los asmáticos, aunque generadas en las cuerdas vocales.

El diagnóstico se confirma mediante laringoscopia ⁽⁶³⁾, al observar el mal funcionamiento de las cuerdas vocales durante una de las exacerbaciones. Se considera que la fibrolaringoscopia es la referencia para el diagnóstico, pero solo es útil en situaciones agudas. Se debe considerar la DCV como diagnóstico de exclusión y, en este sentido, una serie de pruebas complementarias utilizadas en el asma pueden ayudar mucho. En los episodios agudos se puede observar alteraciones de la curva flujo-volumen muy indicativas de DCV: amputación del asa inspiratoria, interrupciones en el asa inspiratoria, amputación en ambas asas, amputaciones del asa espiratoria ⁽⁶³⁾. En la curva tiempo-volumen, el FEV₁ suele ser normal o bajo, con una relación FEV₁/FVC normal, y una característica bastante frecuente es la incapacidad de hacer dos curvas iguales. Aunque ninguna de estas alteraciones es diagnóstica, su presencia con una clínica compatible la hacen muy probable.

En pacientes asintomáticos pueden ser muy útiles las pruebas de provocación bronquial. Se ha propuesto la inducción mediante inhalación de metacolina o mediante una prueba de esfuerzo (casos provocados por ejercicio) ⁽⁶⁴⁾, al ser excepcional poder realizar la laringoscopia durante una de las exacerbaciones.

La prueba de olfacción ⁽⁶⁵⁾, utilizando el desencadenante que refiere el paciente que le origina los síntomas, debe usarse específicamente en algunos pacientes que refieren síntomas con irritantes ambientales u ocupacionales.

Dentro de las enfermedades que afectan a las vías aéreas inferiores cabe destacar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que puede cursar con exacerbaciones simuladoras de asma persistente que provocan obstrucción bronquial parcialmente reversible. Además, debemos tener en cuenta que un paciente asmático con hábito tabáquico puede desarrollar a la vez EPOC, estando ante un síndrome de solapamiento asma-EPOC: ACO^(3, 66). Para diferenciarlo recurriremos a la historia clínica, estudios radiológicos, PFP y el recuento de eosinófilos en esputo. La TACAR puede detectar lesiones enfisematosas ausentes en el asma. Las PFP pueden mostrar reversibilidad marcada, atrapamiento aéreo o la disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO), hallazgos más indicativos de EPOC. Otra alternativa en el diagnóstico diferencial es realizar una prueba de glucocorticoides⁽⁶⁷⁾.

Otra entidad que afecta a las vías aéreas inferiores es la bronquiolitis obliterante. Se caracteriza por una inflamación y obliteración de la pequeña vía aérea. Hay dos subtipos, la proliferativa, caracterizada por pólipos que pueden ocasionar neumonías organizadas, y la constrictiva, caracterizada por inflamación y fibrosis⁽⁶⁸⁾. Se confirma mediante la biopsia pulmonar, ante un patrón en mosaico en la TAC o hiperinsuflación en las PFP.

Cuando la disnea no está asociada a ninguna enfermedad orgánica se conoce como disnea funcional⁽⁶³⁾, que puede ser muy variable en su intensidad. Es más frecuente en mujeres, en especial en aquellas que puntúan alto en los cuestionarios de ansiedad⁽⁶⁹⁾. La disnea suspirosa se detecta frecuentemente en población general, aunque en el asma puede llegar a afectar al 30-40 % de los pacientes. En la diferenciación de su origen nos puede ayudar el grado de afectación de la función pulmonar de forma objetiva y la medición seriada del pico de flujo espiratorio.

El síndrome de hiperventilación se caracteriza por una variedad de síntomas somáticos inducidos por hiperventilación fisiológicamente inapropiada. Los síntomas son consecuencia de la hipocapnia y suelen ser: disnea, tos seca y cosquilleo en la garganta. Típicamente adoptan una respiración torácica en lugar de diafragmática y tienden a suspirar o bostezar repetidamente⁽⁶³⁾. El diagnóstico se hace con la clínica y el cuestionario de Nijmegen⁽⁶³⁾ o reproduciendo los síntomas con una prueba de hiperventilación.

Los trastornos funcionales se deben diagnosticar por exclusión. Se descarta primero asma, al no demostrar obstrucción reversible y tener una prueba de provocación bronquial negativa, mala respuesta al tratamiento antiasmático, y después, con diferentes cuestionarios, hacemos el diagnóstico de hiperventilación o de ansiedad relacionándolo con los síntomas sugestivos de asma.

Existen patologías de otros órganos distintos al aparato respiratorio que pueden aparentar empeoramiento del asma, como la insuficiencia cardiaca izquierda, que debe ser tratada adecuadamente para estabilizar el asma.



¿CUÁLES SON SUS FACTORES DE RIESGO?

Dr. Antonio Hidalgo Requena

Identificación de factores externos

Referentes al paciente

Hasta un 46 % de los pacientes con asma no cumple adecuadamente con el tratamiento prescrito ⁽⁷⁰⁾.

Los pacientes con asma grave son de mayor riesgo para el incumplimiento, al presentar características asociadas a él (requieren más fármacos, presentan otras condiciones que lo agravan y necesitan también tratamiento, y tienen más frecuencia de ansiedad-depresión). Hasta un 10 % de los pacientes con AGNC presenta problemas psiquiátricos mayores ⁽⁴¹⁾.

Se debe evaluar el nivel de adhesión terapéutica y adecuada técnica de inhalación, a ser posible de forma objetiva, mediante cuestionarios validados o información de retirada de fármacos en farmacia.

La medida de la adhesión terapéutica es una tarea compleja en toda enfermedad crónica siempre, y quizás todavía más cuando se trata de evaluar la adherencia a la medicación inhalada. En la práctica se utiliza, para medir la adhesión terapéutica a los inhaladores, el juicio clínico, la respuesta terapéutica o cuestionarios validados (TAI: test de adherencia a inhaladores), pero todos estos métodos sobrevaloran el grado de adhesión terapéutica.

Los errores en la técnica de inhalación son mucho más frecuentes de lo esperado, lo que se asocia a un incremento de las hospitalizaciones, visitas a urgencias, ciclos de glucocorticoides sistémicos y antibióticos, y a un peor control del asma (menor puntuación en el cuestionario de control del asma -ACQ-, test de control del

asma -ACT-). Por ello, la comprobación de la técnica inhalatoria y su adiestramiento son obligados en la educación de los pacientes con asma. La elección del dispositivo de inhalación debe tener en cuenta las preferencias del paciente, el pico de flujo inspiratorio, la resistencia del dispositivo y la aparición de efectos adversos locales.

Comorbilidades y agravantes

Si el paciente tiene asma, pero la enfermedad no responde adecuadamente al tratamiento, debe plantearse la pregunta: ¿es solo asma? La respuesta puede ser negativa porque hay muchas enfermedades (tabla 6) ^(46, 69) que pueden concurrir con el asma y ser la causa de la falta de control, por lo que es necesario identificarlas y tratarlas adecuadamente.

La DCV, la hiperventilación y los trastornos funcionales pueden concurrir con el asma y ser la causa de un aparente mal control de la enfermedad. Estas entidades son más frecuentes en pacientes asmáticos que en la población sin asma. La DCV en presencia de asma severa debe manejarse con fonaudiología ⁽⁷¹⁾.

La rinitis coincide en el 75-80 % de los pacientes con asma, siendo un factor de riesgo para el desarrollo y gravedad del asma ⁽⁶³⁾. Su tratamiento puede mejorar el control del asma. La rinosinusitis crónica es una comorbilidad frecuente y constituye un factor de riesgo independiente de exacerbaciones en pacientes asmáticos ⁽⁷²⁾. La poliposis nasal puede asociarse a enfermedad exacerbada por aspirina, con riesgo de exacerbaciones por ingesta de aspirina o de otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (figura 5) ⁽⁷¹⁾.



Figura 5. Poliposis nasal en paciente con enfermedad respiratoria exacerbada por el ácido acetilsalicílico (EREA)

Fuente: elaboración propia.

El reflujo gastroesofágico se relaciona con el asma, aunque su contribución a dificultar el control

Tabla 6. Comorbilidades y agravantes asociados a peor control de asma grave

Comorbilidad	Pruebas diagnósticas	Tratamiento
Enfermedad rinosinusal	Rinoendoscopia TAC de senos paranasales	Antileucotrienos Corticoides nasales Lavados salinos nasales Cirugía nasal
Reflujo gastroesofágico	pH-metría/manometría esofágica Ensayo terapéutico con IBP	Medidas higiénico-dietéticas IBP Intervención quirúrgica
Obesidad	IMC	Pérdida de peso Cirugía bariátrica
SHAS	Polisomnografía	CPAP Pérdida de peso
Psicopatología (ansiedad, depresión)	Evaluación psicológica/psiquiátrica	Psicoterapia Tratamiento específico
Disnea funcional	Cuestionario de Nijmegen	Psicoterapia Reeducación respiratoria
Disfunción de las cuerdas vocales	Laringoscopia en la crisis o provocación con metacolina/ejercicio	Rehabilitación logofoniátrica
AINE, IECA, β-bloqueantes no selectivos	Anamnesis	Retirada
Tabaquismo	Anamnesis Cooximetría	Deshabitación

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IMC: índice de masa corporal; SHAS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; TAC: tomografía axial computarizada.

Fuente: adaptada de la referencia 40.

es menos clara, así como que su tratamiento mejore el control de la enfermedad. Puede tratarse con inhibidores de la bomba de protones (IBP) ^(42, 71).

La prevalencia del síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) entre asmáticos graves es mayor que en pacientes con asma más leve y constituye un factor de riesgo de exacerbaciones de asma frecuentes ⁽⁶³⁾. Su tratamiento específico mejora los síntomas nocturnos de disnea.

La obesidad se asocia a un aumento de los síntomas de asma, sin embargo, no está claro si la obesidad induce el desarrollo de asma o si actúa como una comorbilidad, pues la obesidad por sí misma puede producir cambios fisiopatológicos que se asocian a disnea y alteraciones en la mecánica respiratoria ^(16, 73, 74).

La cesación tabáquica es imperativa, pues constituye un factor de riesgo para exacerbaciones graves.

Desencadenantes de las exacerbaciones

Los factores más frecuentemente asociados a un mal control de la enfermedad incluyen alérgenos (sobre todo a hongos), pólenes, epitelios, ácaros, cucarachas, agentes ocupacionales, patógenos infecciosos (como el virus de la gripe), contaminantes y tóxicos, fármacos (como el ácido acetilsalicílico y AINE). Por último, el tabaquismo puede ser otro agravante que impida el control.

Se debe aconsejar la evitación a alérgenos desencadenantes probados, aunque no se dispone de evidencia suficiente ⁽³⁾.

Una anamnesis dirigida y detallada y un estudio inmunológico (*prick-test* o prueba de radioalergoabsorbencia -RAST-) deben añadirse a las pruebas complementarias.



¿QUÉ SE CONSIDERA ASMA GRAVE NO CONTROLADA?

Dr. Antonio Hidalgo Requena

No es fácil establecer una definición precisa. En la literatura médica se encuentran diferentes denominaciones: asma de control difícil, asma difícil, asma resistente al tratamiento, asma resistente a esteroides, asma corticodependiente, asma difícil de tratar, asma grave, asma refractaria, asma pobremente controlada y asma irreversible^(38,45).

Todas ellas se refieren prácticamente a lo mismo, pero las distintas denominaciones pueden inducir a confusión y están basadas en opiniones de expertos, al disponerse de escasa evidencia o de baja calidad.

La definición de asma grave ha evolucionado, y hasta hace poco se reservaba para pacientes que necesitan de dosis alta de GCI o uso casi continuo de CO para mantener el control de los síntomas.

El asma grave se caracteriza por la necesidad de precisar múltiples fármacos y a altas dosis para su tratamiento (escalones 5-6 de GEMA), e incluye tanto a pacientes controlados como a no controlados⁽⁷⁵⁾. Se asocia a un mayor consumo de recursos económicos en comparación con el asma moderada o leve⁽⁷⁶⁾.

El AGNC es la enfermedad asmática que persiste mal controlada a pesar de recibir tratamiento con una combinación de glucocorticoides inhalados/agonistas β -adrenérgicos de acción larga (GCI/LABA), a dosis elevadas en el último año, o bien glucocorticoides orales durante, al menos, 6 meses del mismo periodo⁽⁴²⁾.

La dosis alta de GCI es dependiente de la edad (tabla 7).

La falta de control deberá comprobarse objetivamente y cumplir cualquiera de las siguientes características^(40,42):

- ACT < 20 o ACQ > 1,5.
- ≥ 2 exacerbaciones graves o haber recibido ≥ 2 ciclos de CO (de ≥ 3 días cada uno) en el año previo.

Tabla 7. Dosis de glucocorticoides inhalados

Glucocorticoide inhalado		Dosis de corte en $\mu\text{g}/\text{día}$	
		6-12 años	> 12 años
Beclometasona	Dipropionato	≥ 800	≥ 2.000
	Extrafina	≥ 320	≥ 1.000
Budesonida		≥ 800	≥ 1.600
Ciclesonida		≥ 160	≥ 320
Fluticasona	Propionato	≥ 500	≥ 1.000
	Furoato	≥ 184	≥ 184
Mometasona furoato		≥ 500	≥ 1.000
Triamcinolona acetónida		≥ 1.200	≥ 2.000

Fuente: adaptada de la referencia 40.

- ≥ 1 hospitalización por exacerbación grave en el año previo.
- Limitación crónica del flujo aéreo (relación $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$ o $\text{FEV}_1 < 80\%$ tras broncodilatador), que revierte tras ciclo de CO (30 mg/día durante 2 semanas).

El objetivo del manejo del asma es lograr el control de los síntomas con terapia ajustada según la severidad (que puede fluctuar en el tiempo) y la disminución del riesgo de exacerbaciones⁽⁴⁰⁾. La mayoría de los pacientes logra un adecuado control con GCI y LABA, aunque existe un grupo de pacientes que requiere terapia adicional con otros medicamentos controladores, incluyendo los CO. La prevalencia del asma grave varía de unos países a otros, al no utilizarse una definición homogénea en los distintos estudios (18 % en Europa occidental, 19 % en Estados Unidos y 32 % en Europa central), estimándose que un 50 % de estos pacientes graves tiene un mal control de su enfermedad⁽⁷⁷⁾. En España, la prevalencia del asma grave con mal control según criterio médico fue de un 3,9 % del total de asmáticos⁽⁷⁸⁾.

Existe un pequeño porcentaje de pacientes con asma en los que no se consigue el control de la enfermedad a pesar de una pauta terapéutica que incluya GCI a dosis altas junto a $\beta 2$ -agonistas de acción prolongada. Aunque cuantitativamente son pocos (alrededor del 5 % del total), cualitativamente son muy importantes, ya que son los que tienen mayor morbilidad, con limitaciones en las actividades cotidianas,

absentismo laboral o escolar, riesgo de muerte y los que suponen más gastos sanitarios por el asma (responsables de un elevado consumo de recursos comparado con el resto de pacientes asmáticos)⁽⁷⁹⁾.

Otra de las matizaciones que ha de tenerse en cuenta, de acuerdo con las recomendaciones de la GEMA 4.2⁽²⁾, en relación al término AGNC, es que existen dos variedades (tabla 8):

Tabla 8. Nombres y clasificación del asma grave no controlada

Asma difícil de tratar	Asma refractaria al tratamiento
Adhesión terapéutica disminuida	Fenotipos clínico-inflamatorios de asma grave: asma alérgica, asma eosinofílica de inicio tardío, asma asociada a obesidad, asma neutrofílica de inicio tardío
Deficiente técnica de inhalación	
Comorbilidades y agravantes	
Exposición a desencadenantes	Asma corticodependiente y corticorresistente

Fuente: tomada de la referencia 2.

- **Asma difícil de tratar.** Es el AGNC por causas externas al asma, como consecuencia de una pobre adherencia, técnica inhalatoria inadecuada, exposición alérgica o a desencadenantes y comorbilidades asociadas^(40, 80).

La normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) sobre asma grave⁽⁴⁰⁾ acuña el término asma de control difícil (ACD) y para su definición utiliza unos criterios que son una modificación de los criterios propuestos por la Sociedad Americana de Tórax (ATS)⁽⁴¹⁾.

- **Asma refractaria al tratamiento.** Son los casos de AGNC en los que se descartan dichos factores externos y la enfermedad continúa sin controlar, con una respuesta parcial al tratamiento⁽⁴²⁾. Refleja cierto grado de insensibilidad a los glucocorticoides. Puede ser corticodependiente o corticorresistente^(81, 82). Se habla de corticorresistencia cuando cursa con un $FEV_1 \leq 75\%$ que no mejora significativamente ($\leq 15\%$) tras tratamiento con prednisona vía oral, 40 mg/día durante 2 semanas⁽⁸²⁾, y de corticodependencia, la que

precisa tratamiento continuo con glucocorticoides parenterales para su control⁽⁸³⁾. La resistencia al tratamiento esteroideo afecta a uno de cada 1.000 a 10.000 asmáticos⁽⁴¹⁾.

Ante un paciente con tratamiento adecuado y asma mal controlada, antes de prescribir más fármacos, es imprescindible identificar y tratar todas las condiciones que puedan estar causando el mal control, revisando especialmente la técnica inhalatoria.

Ante la sospecha de AGNC, es recomendable seguir una evaluación sistemática y secuencial en unidades especializadas en asma, con un abordaje multidisciplinar que incluya los siguientes pasos (figura 6)⁽⁴⁰⁾: confirmar el diagnóstico de asma, identificar y evaluar los factores externos asociados e identificar los fenotipos de asma grave.

La primera pregunta que debe plantearse ante un paciente con mala respuesta al tratamiento sería: ¿realmente tiene asma? El 12-30 % de los pacientes con sospecha de AGNC no tienen asma^(19,34). El asma se sospecha por la historia de episodios de tos, pitos y disnea, que normalmente empeoran por la noche o de madrugada. No se debe asumir el diagnóstico aportado por el paciente y realizado en el pasado sin las pruebas objetivas necesarias que lo confirmen.

Debe demostrarse una obstrucción reversible, pero cuando la función pulmonar es normal, la prueba de metacolina⁽⁷⁷⁾ ayuda a confirmar el diagnóstico, lo mismo que el análisis de esputo inducido⁽⁸⁴⁾ y las medidas del FE_{NO}⁽⁶⁵⁾. En estos casos, la respuesta terapéutica con desaparición de los síntomas confirma el diagnóstico. En algunos casos, la obstrucción no es reversible con SABA, pero sí con tratamiento a más largo plazo con esteroides orales. En esos casos, realizar espirometrías seriadas o monitorizar en el domicilio el flujo máximo espiratorio puede demostrar la reversibilidad.

Se deberá establecer el diagnóstico de asma de forma objetiva y, en caso de no poder ser confirmado, se descartarán enfermedades simuladoras de asma (pseudoasmas)^(27, 40, 42, 67, 85).

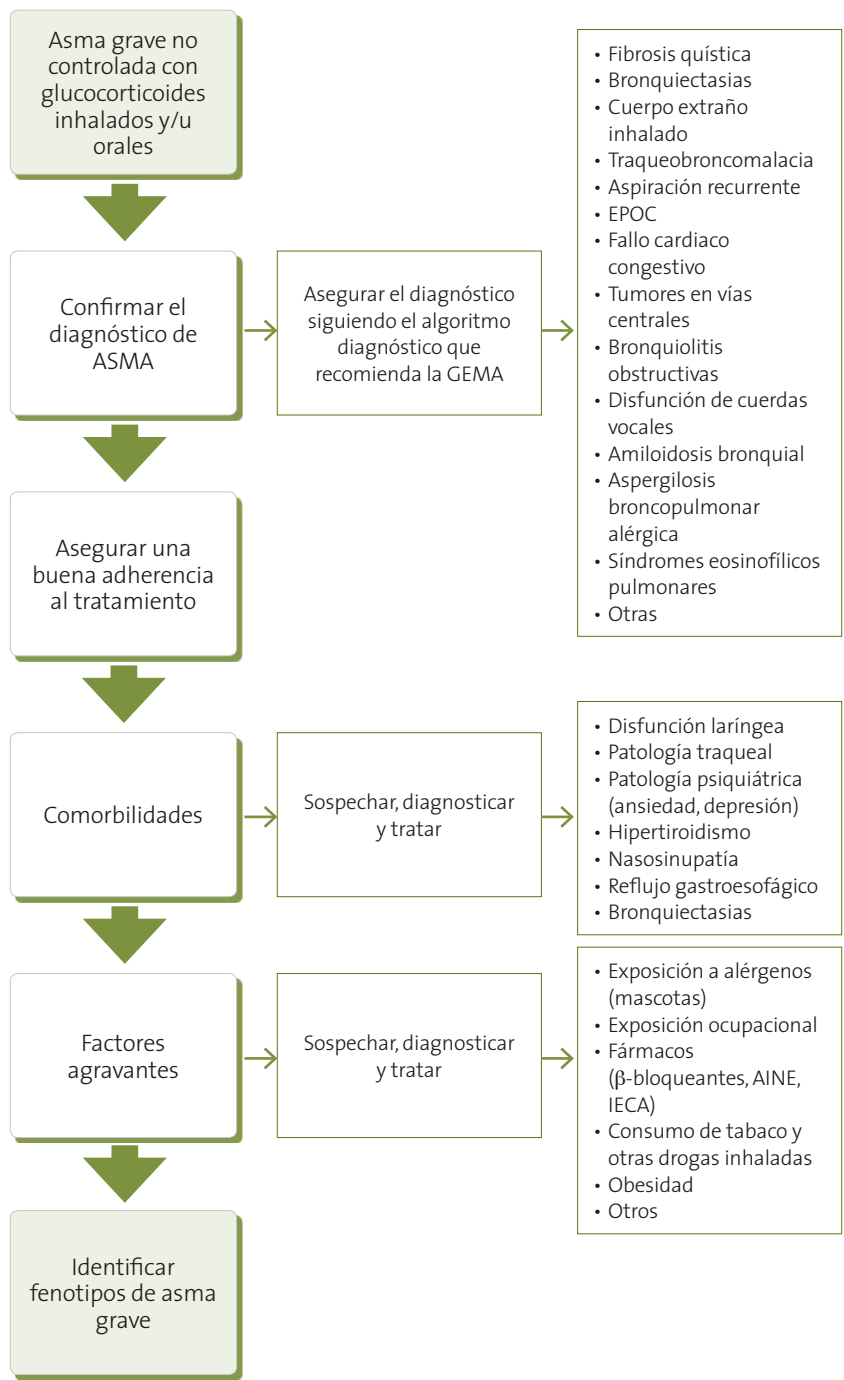


Figura 6. Aproximación diagnóstica al paciente con asma grave no controlada

Fuente: modificada de la referencia 40.



¿CUÁLES SON LOS FENOTIPOS DEL ASMA GRAVE NO CONTROLADA?

Dr. Antonio Hidalgo Requena

Podemos definir “fenotipo” como “manifestación visible del genotipo en un determinado ambiente”, lo que se traduce en diferentes subgrupos de pacientes con características observables y comunes que resultan de la interacción entre el genotipo y el ambiente.

Se han identificado subtipos o perfiles de pacientes con asma, con marcadas diferencias entre sí, que convierten el asma grave en un síndrome heterogéneo con múltiples variantes clínicas. Establecer el fenotipo de asma en los pacientes con un AGNC es importante, al poder conllevar un tratamiento diferenciado ⁽⁸¹⁾.

El paciente deberá ser clasificado según el fenotipo de asma grave. Para ello tendremos en cuenta las características clínicas (edad de inicio, síntomas alérgicos, afectación de la vía aérea superior, índice de masa corporal -IMC-, enfermedad respiratoria exacerbada por el ácido acetilsalicílico -EREA-, *prick-test*), pruebas funcionales respiratorias (espirometría con prueba broncodilatadora y broncoconstrictora) y biomarcadores (eosinófilos, IgE y periostina en sangre, eosinófilos y neutrófilos en el esputo inducido, FE_{NO}) ⁽²⁾.

Los fenotipos mejor tipificados atendiendo a su historia natural, fisiopatología, peculiaridades clínicas y respuesta terapéutica se describen en la tabla 9 ^(8, 45).

Asma alérgica

Supone un 40-50 % de todos los casos de asma grave.

Tiene su comienzo en la infancia, con una clara base atópica y parece ser el resultado de la progresión de un asma alérgica leve-moderada, aunque algunos pacientes presenten ya una forma grave desde su inicio.

Tabla 9. Características de los fenotipos clínicos del asma grave del adulto

Fenotipo	Clínica	Patogenia (biomarcadores)	Tratamiento
Asma alérgica	Síntomas alérgicos	IgE específica Eosinófilos y neutrófilos en esputo Citoquinas Th2 Periostina	Omalizumab Glucocorticoides Lebrikizumab Trolokiumab
Asma eosinofílica de inicio tardío	Sinusitis Menos síntomas alérgicos EREA	Corticorresistente Eosinófilos en sangre y esputo IL-5 Cisteinil-leucotrienos	ARLT Mepolizumab Reslizumab Benralizumab Dupilumab
Asma y obesidad	Más en mujeres Muy sintomática Menos HRB	Estrés oxidativo	Pérdida de peso
Asma neutrofílica de inicio tardío	Mayor atrapamiento aéreo Menor FEV ₁	Neutrófilos en esputo Activación Th17 IL-8	Azitromicina

ARLT: antagonistas de los receptores de leucotrienos; EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por el ácido acetilsalicílico; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; HRB: hiperreactividad bronquial; IgE: inmunoglobulina E; IL: interleucina.

Fuente: modificada de la referencia 2.

Los pacientes más graves son los que presentan un número mayor de pruebas cutáneas positivas o valores más altos de IgE en sangre, tienen historia familiar de asma y una duración más prolongada de la enfermedad. No en todos los pacientes hay un predominio de eosinófilos⁽⁸⁶⁾.

Fisiopatológicamente, el asma alérgica grave representa la activación de las células T-*helper* tipo 2 (Th2), con producción de citoquinas específicas, IL-4, IL-5 e IL-13 y el cambio en las células B hacia la producción de IgE. El FE_{NO} es un buen biomarcador de esta variante Th2 “alto”^(51,87).

Asma eosinofílica de inicio tardío

De acuerdo con la GEMA 4.2, supone algo más del 25 % de los casos de asma grave y se caracteriza por la presencia de eosinófilos en las biopsias bronquiales, esputo inducido y sangre, a pesar de un tratamiento con dosis elevadas de GCI o CO. Generalmente se manifiesta después de los 20 años y suele asociar o estar precedida de rinosinusitis crónica y pólipos nasales^(2,87). Un subgrupo desarrolla adicionalmente intolerancia a los AINE y, por tanto, EREA (figura 3).

Presenta clínica importante desde el principio, con grado de obstrucción de la vía aérea notable y exacerbaciones frecuentes. Los niveles de IgE y de FE_{NO} pueden encontrarse elevados, aunque presenta menos manifestaciones atópicas y pocos antecedentes familiares de asma que cuando la enfermedad aparece en pacientes más jóvenes.

En su patogenia están implicadas alteraciones en el metabolismo del ácido araquidónico y, en ocasiones, inflamación Th2, habiéndose implicado las células linfoides innatas tipo 2 (ILC-2), que a su vez son activadas no por el contacto con alérgenos, sino por proteínas virales, bacterianas, polución y sustancias químicas. La ILC-2 también libera IL-5 e IL-13. La IL-5 actuando sobre los eosinófilos y la IL-13 sobre la musculatura lisa y células caliciformes⁽⁶¹⁾. Esta elevada producción de IL-5 puede explicar la inflamación eosinofílica en ausencia del clásico mecanismo Th2 mediado por la exposición a alérgenos⁽⁸⁷⁾.

Asma y obesidad

La obesidad ha demostrado ser un factor independiente asociado a un peor control de la enfermedad con independencia de la edad, siendo más probable la persistencia de los síntomas, una mayor pérdida de días laborables, el uso más frecuente de medicación de rescate, una mayor dosis de terapias controladoras y que acaben clasificándose como pacientes con asma persistente grave no controlada. Esto ha hecho que termine clasificándose como un fenotipo con entidad propia. Se trata de un asma de aparición tardía que suele comenzar a partir de la quinta década de la vida^(18, 42, 74, 88-91).

Los asmáticos con obesidad presentan exacerbaciones frecuentes y muchos síntomas, pero con una función pulmonar poco alterada, escasos niveles de inflamación Th2 (salvo los que asociaban un fenotipo alérgico ya desde la infancia y luego engordaron) y mala respuesta al tratamiento con GCI u orales a dosis elevadas, asociadas a un LABA. Se ha observado que los asmáticos con sobrepeso u obesidad sufren de un mayor número de exacerbaciones graves que requieren ingreso hospitalario, comparado con asmáticos con un IMC normal o bajo ⁽⁹²⁾. El aumento de ingresos en este tipo de pacientes puede deberse a diferencias en la percepción de la disnea o, como otros estudios demuestran, a una mayor gravedad del asma en los pacientes obesos, a problemas mecánicos asociados a la obesidad o a una peor respuesta al tratamiento corticoesteroideo. Estos hallazgos también se han observado en la población infantil, en la que la obesidad se ha relacionado además con un mayor riesgo de desarrollar asma comparada con la población infantil no obesa, encontrando que este riesgo era mayor en las niñas ⁽⁹³⁻⁹⁷⁾.

De hecho, algunos autores han propuesto a la obesidad como factor etiológico de asma, además de su implicación en el mal control de la enfermedad. La mayoría de los estudios muestran que esta asociación, obesidad y peor control del asma, es más frecuente en el sexo femenino, siendo esto más controvertido en el masculino. Por otro lado, el sobrepeso y la obesidad se asocian con un aumento dosis-dependiente del riesgo de que aumente la incidencia del asma en ambos sexos, lo que sugiere que la incidencia del asma podría reducirse mediante planes para controlar el sobrepeso y la obesidad ^(98, 99).

En la actualidad no se conocen con exactitud cuáles son los mecanismos implicados, postulándose, entre otros, factores inmunoinflamatorios, hormonales, mecánicos, déficit de vitamina D y presencia de otras comorbilidades, como el SAHS o el reflujo gastroesofágico ⁽²⁾.

Asma neutrofílica de inicio tardío

Se trata de uno de los fenotipos peor conocidos. Desconocemos su historia natural, aunque es más prevalente en personas con antecedentes de consumo de tabaco y suele asociarse con limitación crónica al flujo aéreo (LCFA) e importante atrapamiento aéreo. El

predominio de los neutrófilos en las vías aéreas podría ser debido a modificaciones en la expresión de genes relacionados con su activación y movilidad, a la coexistencia de otras enfermedades (bronquiolitis obliterante) o que sea el resultado de la inflamación residual que queda en la vía aérea tras el uso continuado de GCI o CO, los cuales inhiben la apoptosis del neutrófilo ⁽⁸⁷⁾.

Además, se ha descrito este componente inflamatorio como prototipo de respuesta inicial frente a las infecciones, detectándose incrementos de IL-8, elastasa neutrofílica y moléculas de alto peso molecular (metaloproteinasa-9). La activación de estas enzimas y mediadores puede modificar la estructura de las vías aéreas, produciendo un descenso del FEV₁, sin asociarse con hiperreactividad y con una respuesta negativa al test de metacolina. Generalmente, este fenotipo inflamatorio tiene una respuesta peor a los corticoides que aquellos con predominio eosinofílico ⁽¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾.



¿CÓMO SE TRATA AL PACIENTE CON ASMA GRAVE NO CONTROLADA?

Dr. Carlos Almonacid Sánchez

El conocimiento sobre la fisiopatología del asma bronquial ha avanzado notablemente durante las últimas décadas (figura 1). Esto ha permitido un avance en el desarrollo de nuevas terapias dirigidas contra dianas específicas dentro de la cascada inflamatoria del asma (figura 3). Las ventajas que aportan estas nuevas terapias, aparte de los beneficios clínicos, es el menor número de efectos secundarios, al ser mucho más selectivas, sobre todo si las comparamos con el uso de corticoesteroides sistémicos (CO). Sin embargo, una de las principales desventajas de estas nuevas terapias es su elevado precio. Estas terapias se han enfocado al tratamiento de diferentes fenotipos de AGNC (asma refractaria al tratamiento), una vez descartados los falsos AGNC (asma difícil de tratar), de ahí la importancia de clasificar correctamente a estos pacientes.

Previo a iniciar un tratamiento con estas nuevas opciones terapéuticas debemos realizar una serie de medidas generales.

Medidas generales

Educación del asma

La educación eficaz del asma que mejora los resultados a largo plazo se logra mediante el conocimiento apropiado del paciente de su enfermedad, conocer el porqué de su tratamiento y las herramientas que le ayuden a controlar mejor su patología. La calidad de la formación debe estar supervisada por personal sanitario adecuadamente entrenado y con el conocimiento suficiente de la patología. Esta educación se puede y debe aplicar desde los centros de Atención Primaria hasta las unidades de asma más especializadas, habiéndose demostrado que una intervención educacional

corta y repetida en el tiempo mejora la calidad de vida y el control del asma ⁽¹⁰³⁾. Se debe asegurar que el paciente conoce el manejo de los dispositivos de inhalación, que tiene un plan de acción por escrito que tenga en cuenta el uso del medidor de flujo máximo, los síntomas del paciente y cómo actuar frente a una exacerbación, adiestrándole en el uso de la medicación de rescate, e incluso de una pauta corta de CO. La evitación alergénica no se recomienda como medida general en el asma, ya que no está respaldada por pruebas sólidas de eficacia y siguen siendo objeto de controversia ^(104,105). Se debe tratar el consumo de tabaco con medidas de deshabitación tabáquica, dado el beneficio clínico del abandono de su consumo en los pacientes con asma ⁽¹⁰⁶⁾. Se evitará el consumo de medicación que pueda agravar la enfermedad: los AINE en los pacientes sensibilizados a los mismos, especialmente los pacientes con EREA, el uso de betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), si se acompaña de tos como efecto secundario ⁽²⁾.

Tratamiento farmacológico de base

De acuerdo con los criterios de inclusión que define al AGNC, estos pacientes estarán recibiendo un tratamiento de mantenimiento con una combinación de GCI/LABA a dosis elevadas, que corresponde al escalón 5 de la GEMA ⁽²⁾, y se seguirán las recomendaciones de esta guía, añadiendo al tratamiento uno de los siguientes fármacos: antileucotrieno, tiotropio o teofilina. No obstante, antes de hacer cualquier escalada terapéutica se debe asegurar que el paciente maneja adecuadamente los inhaladores, cumple correctamente con el tratamiento pautado y que se han descartado comorbilidades y factores agravantes asociados ^(40,41).

Tratamiento de las comorbilidades y efectos secundarios de los glucocorticoides

Otro factor a tener en cuenta, antes de ajustar el tratamiento, es haber descartado la coexistencia de comorbilidades (tabla 6) o exposición a factores agravantes (figura 6). En el caso de confirmar cualquier comorbilidad asociada, debemos tratarla adecuadamente antes de incrementar el tratamiento para el asma. Este mismo criterio se debe aplicar para los factores agravantes o desencadenantes

de crisis asmáticas ^(40, 41). GEMA recomienda, además, que en los pacientes corticodependientes, de forma preventiva, se evalúe: el metabolismo osteocálcico (osteoporosis), la glucemia (diabetes), la salud mental (ansiedad-depresión) y la visión (cataratas), que deben ser adecuadamente tratadas en caso de aparición ⁽²⁾.

Tratamiento en función del fenotipo de asma grave no controlada

Asma alérgica

El asma alérgica es un fenotipo en el que la IgE juega un papel muy importante. La unión de la IgE a la cadena alfa del receptor de alta afinidad (FcεRI) a través del dominio Cε3 produce una sensibilización a largo plazo de los mastocitos y los basófilos. La activación del FcεRI produce la degranulación de los mastocitos y basófilos y participa en la presentación de antígenos. La activación de su receptor de baja afinidad tiene otras acciones, como el bloqueo de la síntesis de la IgE por parte de los linfocitos B. Por lo tanto, la IgE está implicada de forma directa o indirecta en la presentación antigénica, en la estimulación de células Th2, en el efecto sobre células efectoras (mastocitos y basófilos) y en la secreción de citoquinas ⁽¹⁰⁷⁾.

El bloqueo de la IgE va a asociar, por lo tanto, un gran beneficio en este tipo de pacientes, relacionándose con:

- Reducción de la producción de IgE, disminuyendo la intensidad de la respuesta alérgica.
- Reducción de la síntesis de citoquinas con actividad proinflamatoria o reguladora.
- Regulación de la presencia y activación de las células dendríticas, eosinófilos, linfocitos T y B.
- Reducción de los receptores de superficie de alta afinidad en las células efectoras (mastocitos y basófilos), disminuyendo la reactividad de estas células frente a estímulos ⁽¹⁰⁸⁾.

Omalizumab

Este fenotipo fue el primero que contó con un anticuerpo monoclonal (Am) dirigido específicamente frente a la IgE. Omalizumab es un Am humanizado de tipo IgG1 que se une al dominio Cε3 de

la IgE, bloqueando la capacidad del anticuerpo para unirse a sus receptores, ya sean los de alta o baja afinidad, evitando la degranulación de los mastocitos y basófilos, y la síntesis de IgE por parte de las células plasmáticas ⁽¹⁰⁹⁾. Se trata del Am para el tratamiento del asma alérgica grave del que disponemos más evidencias, tanto de eficacia como de seguridad.

En el metaanálisis de Normansell se evalúan 147 ensayos clínicos, de los cuales los autores seleccionaron 25 estudios muy parecidos entre sí. Este metaanálisis mostró un descenso estadísticamente significativo del consumo de medicación de rescate, tanto en el grupo de pacientes con asma moderada como en los pacientes con asma grave, a favor del grupo tratado con omalizumab ⁽¹⁰⁹⁾. En relación a la calidad de vida de los pacientes, los resultados del metaanálisis también mostraron una mejoría en el cuestionario AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) frente al grupo placebo. Omalizumab fue eficaz en la reducción de las exacerbaciones, las hospitalizaciones y las visitas no programadas por asma, tanto en los pacientes en los que se mantuvo la dosis de corticoides inhalados como en aquellos en los que se pudo reducir la dosis de estos últimos. La reducción de la tasa de exacerbaciones con omalizumab es más manifiesta en los pacientes con niveles de biomarcadores de perfil Th2 elevados, probablemente asociado con el mayor riesgo de exacerbaciones en este grupo concreto de pacientes ⁽¹¹⁰⁾. Omalizumab fue significativamente más efectivo que el placebo en el aumento del número de participantes que fueron capaces de reducir o retirar sus esteroides inhalados; esto no fue tan evidente con los CO ⁽¹⁰⁹⁾. En relación a la seguridad, omalizumab fue generalmente bien tolerado, aunque se observaron más reacciones en el sitio de inyección con omalizumab respecto a placebo ⁽¹⁰⁹⁾.

Otro dato a tener en cuenta es que los pacientes con asma grave pueden terminar desarrollando un remodelado bronquial que va a agravar su situación clínica, disminuyendo la respuesta al tratamiento convencional. En la actualidad disponemos de estudios que hablan de un posible efecto beneficioso del omalizumab sobre el remodelado bronquial ⁽¹¹¹⁻¹¹³⁾.

Los estudios en vida real con omalizumab refuerzan aún más los datos obtenidos en los ensayos clínicos convencionales. Abraham *et al.* publicaron recientemente una revisión sistemática de 24

estudios que analizan la eficacia del omalizumab en la vida real para el tratamiento del asma alérgica grave. Incluye un total de 4.117 pacientes de 32 países diferentes. Los resultados muestran el beneficio a corto y largo plazo de la terapia anti-IgE en términos de: mejorar la función pulmonar, lograr el control del asma y reducir la sintomatología, las exacerbaciones graves y la pérdida de días de trabajo o escuela. Se redujo el uso de los recursos sanitarios, en particular de las hospitalizaciones, la estancia hospitalaria, las visitas no programadas al especialista o a los servicios de urgencias. Se logró reducir o discontinuar otros medicamentos para el asma. Se mejoró la calidad de vida, confirmando, complementando y ampliando la evidencia de ensayos clínicos aleatorizados. Los beneficios del omalizumab se mantuvieron en el tiempo, no observándose pérdida de eficacia. Los perfiles de seguridad a corto y largo plazo fueron buenos, similares a los que se conocen de los ensayos clínicos aleatorios. De estos estudios se observó que los pacientes a los que se les pautó este tratamiento debían ser monitorizados para ver la respuesta al tratamiento hasta las 16 semanas. Aquellos que mostraron una respuesta positiva durante este tiempo tenían una alta probabilidad de mostrar una respuesta sostenida al tratamiento y beneficios en términos de resultados clínicos, de calidad de vida y de utilización de los recursos sanitarios ⁽¹¹⁴⁾.

En niños y adolescentes con asma alérgica grave también ha demostrado ser un tratamiento eficaz. La experiencia con omalizumab se basa principalmente en estudios en adolescentes y adultos que muestran una mejoría de síntomas y de calidad de vida, disminución de las dosis de CI con escasos efectos adversos (EA) y disminución de la tasa de exacerbaciones por asma ^(109, 115). Disponemos de tres ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo que han estudiado el uso de omalizumab en niños mayores de 6 años. Estos ensayos han demostrado efectos clínicos similares a los de los adultos y adolescentes en niños de entre 6 y 11 años ⁽¹¹⁶⁻¹¹⁸⁾.

Asma eosinofílica de inicio tardío

Antagonistas de los receptores de los leucotrienos

De acuerdo con GEMA ⁽²⁾, los pacientes con una EREA que cursan con una mayor producción de leucotrienos podrían ser candidatos a recibir tratamiento con antagonista de los receptores de

leucotrienos (ARLT). Sin embargo, la evidencia disponible para dicha recomendación es limitada. Desde hace años disponemos de fármacos que se usan específicamente frente al asma, cuyo mecanismo de acción está basado en la inhibición de la síntesis de los LT, actuando sobre la 5-lipooxigenasa o la proteína activadora de la 5-lipooxigenasa (FLAP) (zileutón), o con acción antagonista de los receptores de los CysLT1 (montelukast, zafirlukast y pranlukast). El más utilizado en la actualidad es montelukast, un potente antagonista del receptor LT, CysLT1, activo por vía oral, al cual se une con altísima afinidad y selectividad, inhibiendo las acciones fisiológicas de los leucotrienos C4, D4 y E4 (LTC4, LTD4 y LTE4). Los mastocitos, macrófagos alveolares, eosinófilos y algunas otras células liberan estos cisteinil-leucotrienos (CysLT), como productos del metabolismo del ácido araquidónico mediado por la 5-lipooxigenasa, los cuales se unen al receptor CysLT1 presente en las vías aéreas, logrando su activación y desencadenando broncoconstricción, edema, migración de eosinófilos, hipersecreción mucosa e hiperreactividad de las vías aéreas, fenómenos directamente relacionados con el asma. Debido a su farmacocinética y forma de actuar, no es de utilidad en el tratamiento de las exacerbaciones por asma. Otros ARLT son zafirlukast y pranlukast, que también son antagonistas de forma competitiva del receptor CysLT1. En España solo están aprobados para pediatría zafirlukast, a partir de los 12 años, y montelukast a partir de los 2 años ⁽¹¹⁹⁾.

Uno de los principales problemas que nos encontramos es la heterogeneidad interindividual en la eficacia con esta familia de fármacos, no disponiendo en la actualidad de predictores clínicos adecuados que nos permitan saber con antelación qué pacientes van a responder al tratamiento y, como comentamos previamente, con una evidencia clínica limitada para su uso en este tipo de pacientes (2, 120low-dose inhaled corticosteroids (ICS).

Anticuerpos monoclonales antiinterleucina 5

La interleucina 5 (IL-5) es una citoquina producida por una gran cantidad de células: linfocitos Th2, células linfoide innatas tipo 2 (ILC-2), células T-*natural killer*, eosinófilos, mastocitos y basófilos. La IL-5 interviene en la quimiotaxis, activación, degranulación y apoptosis de los eosinófilos ⁽¹²¹⁾.

Mepolizumab

Se trata de un Am IgG1 anti-IL-5 humanizado. Mepolizumab se une a la IL-5 impidiendo que se una a su receptor de membrana en el eosinófilo, evitando la quimiotaxis, activación y degranulación de estas células y la perpetuación de las mismas, al evitar que la IL-5 inhiba la apoptosis.

Mepolizumab ha demostrado ser eficaz en pacientes con asma grave y fenotipo eosinofílico. Los diferentes ensayos clínicos publicados hasta la fecha han mostrado una buena eficacia clínica, reduciendo el número de exacerbaciones, logrando disminuir la dosis de corticoesteroides orales, mejorando la calidad de vida y el control de la enfermedad, así como cierta mejoría de la función pulmonar⁽¹²²⁻¹²⁷⁾. Se administra por vía subcutánea, a la dosis de 100 mg, un vial al mes. Es un fármaco, por lo general, bien tolerado, los EA más frecuentes han sido nasofaringitis (30 %), infección del tracto respiratorio superior (16 %), cefalea (14 %) y agravamiento o exacerbación del asma (14 %). En total, un 19 % de los pacientes tratados tuvo EA considerados como relacionados con el tratamiento del estudio. En los ensayos clínicos publicados no hubo informes de anafilaxia relacionada con mepolizumab⁽¹²⁸⁾.

Reslizumab

Reslizumab es un Am humanizado anti-IL-5 que actúa uniéndose también a la IL-5 circulante, impidiendo la fijación a su receptor. Por lo tanto, su mecanismo de acción es similar al mepolizumab. En la actualidad disponemos de los datos de cuatro ensayos clínicos, pero se están realizando más estudios. Actualmente en la página web de clinicaltrials.gov hay recogidos un total de 13 ensayos clínicos, algunos de ellos ya completados y a la espera de su publicación, que van en la misma línea que los ensayos clínicos actualmente publicados.

Los estudios publicados hasta la fecha con reslizumab le posicionan en un perfil muy similar al mepolizumab. Los pacientes con asma grave o moderada no controlada con medicación habitual y fenotipo eosinofílico que recibieron reslizumab mostraron una reducción significativamente mayor de los eosinófilos en el esputo, mejoría de la función pulmonar (más marcada que con mepolizumab), menor número de exacerbaciones, mejor calidad de vida y,

generalmente, con una buena tolerancia. Los pacientes con eosinofilia y poliposis parece que eran el subgrupo de pacientes que más se beneficiaba, si bien también se observó mejoría en los pacientes con eosinofilia, pero sin pólipos ⁽¹²⁹⁻¹³²⁾.

Reslizumab se administra a la dosis de 3 mg/kg por vía intravenosa, una vez al mes. El tratamiento con reslizumab fue bien tolerado. Una proporción del 57 % de pacientes que recibieron reslizumab a dosis de 0,3 mg/kg experimentaron ≥ 1 EA comparado con placebo. Se notificaron EA relacionados con el tratamiento en un 8 % de los pacientes en el grupo placebo y un 12 % en el grupo de reslizumab a dosis de 3 mg/kg. La mayoría de los EA eran de leves a moderados en gravedad y eran autolimitados. Los EA más comunes fueron el empeoramiento del asma, dolor de cabeza, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y sinusitis ⁽¹³¹⁾.

Anticuerpo monoclonal antirreceptor de membrana de la interleucina 5

Benralizumab

Benralizumab es otro Am IgG1 humanizado, que en vez de anular a la IL-5 circulante, lo que hace es bloquear su receptor de membrana (anti-IL-5R). Actúa directamente sobre receptores de IL-5 de los eosinófilos y de las células *natural killer*.

Actualmente disponemos de datos de ocho ensayos clínicos publicados. Se ha probado en pacientes con y sin asma grave, con inflamación con predominio de eosinófilos, ya sea en esputo o en biopsias bronquiales. Benralizumab ha mostrado que reduce el porcentaje de eosinófilos en la mucosa/submucosa de la vía aérea y en el esputo, suprime los eosinófilos en la médula ósea y en sangre periférica. Desde el punto de vista clínico ha mostrado que reduce las exacerbaciones, mejora la función pulmonar, reduce el consumo de CO y disminuye los síntomas de asma. Al igual que pasaba con mepolizumab y reslizumab, actualmente están registrados más ensayos clínicos con benralizumab pendientes de aportar nuevos datos ⁽¹³³⁻¹⁴⁰⁾.

Se administra también por vía subcutánea, a la dosis de 30 mg cada 4 u 8 semanas, a la espera de que se apruebe para su comercialización. Los efectos secundarios más frecuentes de benralizumab son nasofaringitis, agravamiento del asma e infecciones respiratorias de vía aérea superior, similar a la de los otros anti-IL-5 ⁽¹⁴¹⁾.

Terapia antiinterleucina 13

La IL-4 y la IL-13 constituyen una importante diana terapéutica en el asma, ya que tienen un papel muy relevante en la respuesta de los linfocitos Th2, en el cambio de isotipo de los linfocitos B para la síntesis de IgE y en la selección de los mastocitos. Se han desarrollado varios Am anti-IL-13, como lebrikizumab, tralokinumab, anrukinzumab, QAX576 e IMA-026⁽¹⁴²⁾; sin embargo, en varios de ellos, como es el caso del lebrikizumab, se ha parado la investigación por ineficacia⁽¹⁴³⁾.

Terapia antiinterleucina 4 e interleucina 13

Dupilumab

Debido al solapamiento parcial en las funciones de IL-4 e IL-13, parece lógico desarrollar fármacos capaces de suprimir la actividad de ambas. Dupilumab es un Am humanizado dirigido contra la subunidad α del receptor de la IL-4, compartido con la IL-13, por lo que bloquea la señalización tanto de la IL-4 como de la IL-13. En la actualidad, es la vía de investigación más prometedora dentro de las terapias anti-IL-4 e IL-13. Los primeros resultados de un ensayo clínico fase II con dupilumab administrado por vía subcutánea, en pacientes con asma moderada o grave, en tratamiento con dosis de moderadas a altas de CI asociados a un LABA e inflamación eosinofílica, mostraron una reducción de las exacerbaciones, mejoría de la función pulmonar, descenso de la FE_{NO} , de la eotaxina-3 y de los niveles de IgE⁽¹⁴⁴⁾. En un segundo estudio fase IIB, dupilumab aumentó la función pulmonar y redujo las exacerbaciones graves en pacientes con asma persistente no controlada, incluso en pacientes con niveles relativamente bajos de eosinófilos en la sangre⁽¹⁴⁵⁾. Dupilumab se encuentra ahora en fase III como tratamiento complementario en adultos y adolescentes con asma persistente en dosis medias-altas de corticoesteroides inhalados más un segundo medicamento control, incluyendo aquellos con asma grave no controlada y dependiente de esteroides. Curiosamente, aumenta de forma transitoria los recuentos de eosinófilos en la sangre, para lo cual no hay una explicación⁽⁶⁶⁾.

Terapias antiinterleucina 9, interleucina 17 y necrosis tumoral alfa

Se han estudiado otras vías terapéuticas con anticuerpos monoclonales anti-IL-9 e IL-17, sin obtener grandes resultados y a la espera de que algún ensayo clínico muestre que se progresa en

esta vía. La vía del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) también se ha estudiado, habiéndose descartado esta vía en pacientes con asma grave, dado su ineficacia y aumento de EA que desaconsejan su uso ⁽¹⁴⁶⁾.

En modelos animales de asma, la interleucina 9 (IL-9) participa en regular el desarrollo de la inflamación, la producción de moco, la hiperreactividad bronquial y la fibrosis de las vías aéreas, al aumentar el número y la actividad de los mastocitos en las vías respiratorias. Los mastocitos, a su vez, están implicados en la patogénesis de asma eosinofílica y no eosinofílica. Las terapias dirigidas contra la vía de la IL-9 muestran un aceptable perfil de seguridad, con poco beneficio clínico ^(147, 148).

Asma asociada a obesidad

La obesidad se asocia a un peor control del asma, así como a una peor respuesta al tratamiento. La reducción de peso ha mostrado mejorar los síntomas, el control, la calidad de vida y la hiperrespuesta bronquial de los pacientes con asma asociada a obesidad ⁽¹⁴⁹⁾. La adición de un programa de ejercicio físico asociado a otro de pérdida ponderal nutricional tiene un efecto aditivo. Los pacientes que se incluyeron en un programa de pérdida de peso con terapia nutricional y ejercicio mostraron mejores puntuaciones de control clínico y una mayor pérdida de peso y de la capacidad aeróbica. Estas mejoras también fueron acompañadas por mejoras en la función pulmonar, biomarcadores antiinflamatorios y niveles de vitamina D ⁽¹⁵⁰⁾.

Asma neutrofílica de inicio tardío

La eficacia del uso de macrólidos en el tratamiento de mantenimiento del asma en regímenes prolongados es controvertida ⁽¹⁵¹⁻¹⁵⁶⁾. Disponemos de escasas evidencias, con resultados contradictorios. Algunos de ellos muestran que experimentan menos exacerbaciones de asma y mejoran la calidad de vida cuando se tratan con azitromicina oral durante 48 semanas ⁽¹⁵¹⁾.

Otros tratamientos

Glucocorticoides parenterales

El fracaso del resto de terapias implica que terminemos usando los corticoides por vía sistémica durante largos periodos de tiempo (asma corticodependiente). La forma más frecuente de uso es la vía oral, pudiendo administrarse en días alternos. También se ha utilizado triamcinolona *depot* por vía intramuscular (glucocorticoide fluorado) y, aunque la evidencia es baja, parece reducir el número de exacerbaciones, incrementar la función pulmonar y tener menos efectos secundarios ^(2, 157-160).

Termoplastia endobronquial

La termoplastia bronquial (TB) es un procedimiento broncoscópico que reduce la capa muscular lisa bronquial mediante la aplicación de calor por radiofrecuencia. Se trata de una opción terapéutica novedosa sobre la que se ha investigado durante los últimos años en pacientes asmáticos. La termoplastia bronquial para pacientes con asma de moderada a severa proporciona un modesto beneficio clínico en la calidad de vida y menores tasas de exacerbación del asma, pero no hay diferencia significativa en los resultados del control del asma. Los hallazgos de calidad de vida están en riesgo de sesgo, ya que los principales beneficios fueron vistos en los dos estudios que no incluyeron un brazo de tratamiento simulado. Este procedimiento aumenta el riesgo de EA durante el tratamiento, pero tiene un perfil de seguridad razonable después de la finalización de las broncoscopias. La calidad general de la evidencia con respecto a este procedimiento es moderada. Para la práctica clínica sería aconsejable recolectar datos de pacientes sistemáticamente en registros clínicos independientes. La investigación adicional debe proporcionar una mejor comprensión de los mecanismos de acción de la TB, así como su efecto en diferentes fenotipos de asma o en pacientes con peor función pulmonar ⁽¹⁶¹⁾.

Queda pendiente la realización de estudios que permitan decidir qué pacientes son los que más se beneficiarían de este tratamiento. Los estudios clínicos de la TB en adultos con asma han abordado un amplio rango de gravedad del paciente asmático, de leve a grave.

Aunque es cierto que la mayoría de los pacientes presentaron un control inadecuado de su asma y la mayoría tenían evidencia de obstrucción de las vías aéreas, los tratamientos de mantenimiento del asma y las dosis de CI fueron variables. Además, algunos pacientes recibieron también corticoides orales. La TB se ha utilizado en pacientes con AGNC de asma, pero no exclusivamente en los que se encuentran en el extremo del espectro de gravedad ⁽¹⁶²⁾.

Inmunomoduladores

Se desaconseja el empleo de metotrexato y ciclosporina en el asma, dado el escaso beneficio terapéutico y graves efectos secundarios ⁽²⁾.



¿CUÁNDO DEBEMOS DERIVAR A OTRO NIVEL ASISTENCIAL?

*Dr. Carlos Almonacid Sánchez, Dr. José Tomás Gómez Sáenz
y Dr. Antonio Hidalgo Requena*

GEMA recomienda que el paciente con asma sea remitido a las consultas especializadas cuando existan problemas diagnósticos, terapéuticos y ciertas situaciones que sí lo requieran descritas en la tabla 10 ⁽²⁾. En el caso de los pacientes con AGNC, el seguimiento en la consulta del especialista ha de ser de, al menos, 6 meses, de cara a confirmar el diagnóstico, asegurar adhesión terapéutica, respuesta terapéutica de las comorbilidades y asegurar ausencia de exposición a factores agravantes.

Tabla 10. Criterios de derivación a Atención Especializada

Problemas diagnósticos	<ul style="list-style-type: none"> ■ No poder establecer de forma objetiva el diagnóstico de asma con exploraciones complementarias básicas. ■ No disponer de los recursos apropiados para valorar desencadenantes, función pulmonar o intensidad de la inflamación bronquial. ■ Valoración de un posible componente alérgico. ■ Sospecha de pseudoasmas o diagnósticos alternativos. ■ Sospecha de enfermedad agravante no diagnosticada.
Problemas terapéuticos	<ul style="list-style-type: none"> ■ Mal control de síntomas y/o exacerbaciones frecuentes. ■ Necesidad de terapias especiales (inmunoterapia, anticuerpos monoclonales anti-IgE o anti-IL-5, termoplastia o macrólidos). ■ Efectos secundarios graves con el tratamiento. ■ Mala respuesta terapéutica al tratamiento de las comorbilidades (rinosinusitis, poliposis, obesidad, depresión, ansiedad, SAHS, RGE).
Situaciones especiales	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pacientes con fenotipos de AGNC con tratamiento convencional. ■ Aspergilosis broncopulmonar alérgica. ■ Embarazada con asma mal controlada. ■ Antecedentes de asma de riesgo vital. ■ Exacerbación por administración de AINE (EREA). ■ Asma corticodependiente o corticorresistente. ■ Anafilaxia o alergia alimentaria.

SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; RGE: reflujo gastroesofágico; AGNC: asma grave no controlada; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por el ácido acetilsalicílico.

Fuente: modificada de la referencia 2.



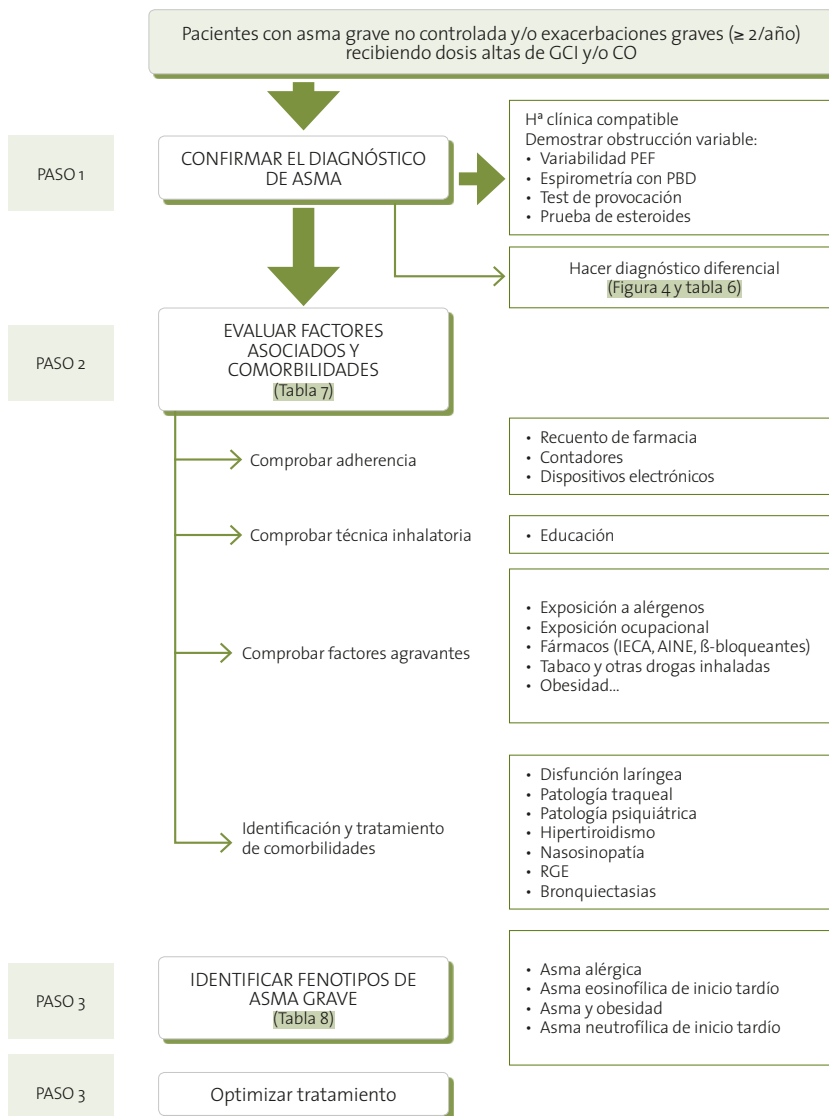
EN RESUMEN

- Antes de subir un escalón terapéutico hay que asegurar que el paciente tiene realmente asma, no asociada a comorbilidades, ni exposición a factores agravantes de la enfermedad.
- No hemos de olvidar aplicar las medidas generales básicas a los pacientes con AGNC. Proporcionar educación del asma, asegurar que la medicación pautaada es acorde con la gravedad del paciente, no olvidando tratar las comorbilidades asociadas.
- Es fundamental estudiar y clasificar (fenotipar) correctamente a los pacientes con AGNC, de cara a elegir la mejor opción terapéutica disponible.
- En los pacientes con asma alérgica grave no controlada con CI a dosis altas asociado a un LABA y/o LAMA y/o ARLT, omalizumab es la primera opción terapéutica a seguir a partir del escalón 5 de la GEMA.
- En los pacientes con asma grave eosinofílica de aparición tardía no controlada con CI a dosis altas asociado a un LABA y/o LAMA y/o ARLT, los nuevos Am anti-IL-5 son la primera opción terapéutica a partir del escalón 5 de la GEMA.
- En los pacientes con asma grave no controlada asociada a obesidad, la pérdida de peso y el ejercicio físico moderado han demostrado ser la opción terapéutica más recomendable.
- En los pacientes con AGNC neutrofílica, el uso de macrólidos (azitromicina) es una opción terapéutica a tener en cuenta.



ALGORITMO DE MANEJO EN ATENCIÓN PRIMARIA

Dr. Carlos Almonacid Sánchez, Dr. José Tomás Gómez Sáenz y Dr. Antonio Hidalgo Requena



Fuente: elaboración propia.



BIBLIOGRAFÍA

1. Carr TF, Bleecker E. Asthma heterogeneity and severity. *World Allergy Organ J* [Internet]. diciembre de 2016 [citado 26 de marzo de 2017];9(1). Disponible en: <http://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0131-2>.
2. Comité Ejecutivo de la GEMA. GEMA 4.2. Guía Española para el Manejo del Asma [Internet]. Luzan 5. 2017 [citado 10 de julio de 2017]. Disponible en: www.gemasma.com.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016 [citado 5 de marzo de 2017]. Disponible en: www.ginasthma.org.
4. Boulieri A, Hansell A, Blangiardo M. Investigating trends in asthma and COPD through multiple data sources: A small area study. *Spat Spatiotemporal Epidemiol*. 2016;19:28-36.
5. A plea to abandon asthma as a disease concept. *Lancet*. 2006;368(9537):705.
6. Gómez Sáenz JT, Quintano Jiménez JA, Hidalgo Requena A, Ginel Mendoza L, Martín Pérez P, Gil Adrados AC, et al. Miniguía Práctica Semergen Asma. 7.ª ed. (Miniguías Semergen). SEMERGEN. 2017. 120 pp.
7. Kogevinas M, Zock J-P, Jarvis D, Kromhout H, Lillienberg L, Plana E, et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet*. 2007;370(9584):336-41.
8. Martinez FD, Vercelli D. Asthma. *Lancet*. 2013;382(9901):1360-72.
9. D'Amato G, Vitale C, Molino A, Stanziola A, Sanduzzi A, Vatrella A, et al. Asthma-related deaths. *Multidiscip Respir Med* [Internet]. diciembre de 2016 [citado 28 de abril de 2017];11(1). Disponible en: <http://mrmjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40248-016-0073-0>.
10. Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, Zahran HS, King M, Johnson CA, et al. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the United States, 2001-2010. *NCHS Data Brief*. 2012;(94):1-8.
11. Borah U, Dash B, Chakraborty J, Deka J, Kalita L. Management & Chemotherapy of asthma. A review. *J Pharm Sci Res*. 2017;9(5):642-6.

12. Jover López E. Asma bronquial I: epidemiología, patogenia, definición. Medwave [Internet]. 2007 [citado 26 de marzo de 2017];2007(1). Disponible en: <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/APS/1901>.
13. Urrutia I, Aguirre U, Sunyer J, Plana E, Muniozguren N, Martínez Moratalla J. Cambios en la prevalencia de asma en la población española del estudio de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ECRHS-II). Arch Bronconeumol. 2007;43(8):425-30.
14. Yáñez A, Cho S-H, Soriano JB, Rosenwasser LJ, Rodrigo GJ, Rabe KF, et al. Asthma in the elderly: what we know and what we have yet to know. World Allergy Organ J. 2014;7(1):8.
15. Leone N, Courbon D, Berr C, Barberger-Gateau P, Tzourio C, Alperovitch A, et al. Abdominal Obesity and Late-Onset Asthma: Cross-Sectional and Longitudinal Results: The 3C Study. Obesity. 2012;20(3):628-35.
16. Sideleva O, Suratt BT, Black KE, Tharp WG, Pratley RE, Forgione P, et al. Obesity and Asthma: An Inflammatory Disease of Adipose Tissue Not the Airway. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(7):598-605.
17. Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. Asthma Res Pract [Internet]. Diciembre de 2017 [citado 13 de abril de 2017];3(1). Disponible en: <http://asthmarp.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40733-016-0029-3>.
18. Zein JG, Erzurum SC. Asthma is Different in Women. Curr Allergy Asthma Rep [Internet]. Junio de 2015 [citado 14 de abril de 2017];15(6). Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11882-015-0528-y>.
19. Hollingsworth HM, O'Connor GT. Asthma-Here today, gone tomorrow? JAMA. 2017;317(3):262-3.
20. Soto Campos JG. Historia natural del asma: la importancia de reconocer un fenotipo alérgico. Espacioasma. 2012;5(1):64-9.
21. 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. 2009 Octubre;45(10):481-6.
22. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Asma Infantil. Guía de Práctica Clínica sobre Asma Infantil. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del

- País Vasco OSTEBA; 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS [citado 5 de marzo de 2017]. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_548_Asma_infantil_Osteba_compl.pdf.
23. Gómez Sáenz JT, Gérez Callejas MJ, González Aguilera J, Zangróniz Uruñuela R, Obregón Díaz R, Villareal Caballero B. Mortalidad por asma en España 1990-2015. Comunicación jornadas presentado en: VII Jornadas Nacionales de Respiratorio Semergen; abril de 2017. Santiago de Compostela.
 24. Luis López-Campos J, Cayuela A, Rodríguez S, Vigil E. Temporal Trends in Asthma Mortality over 30 Years. *J Asthma*. 2008;45(7):611-4.
 25. Vianello A, Caminati M, Crivellaro M, El Mazloum R, Snenghi R, Schiappoli M, et al. Fatal asthma; is it still an epidemic? *World Allergy Organ J* [Internet]. Diciembre de 2016 [citado 5 de marzo de 2017];9(1). Disponible en: <http://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0129-9>.
 26. Sánchez-Bahillo M, García-Marcos L, Pérez-Fernández V, Martínez-Torres AE, Sánchez-Solís M. Evolución de la mortalidad por asma en España, 1960-2005. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(3):123-8.
 27. McDonald VM, Maltby S, Reddel HK, King GG, Wark PAB, Smith L, et al. Severe asthma: Current management, targeted therapies and future directions-A roundtable report: Severe asthma: a roundtable report. *Respirology*. 2017;22(1):53-60.
 28. Goeman DP, Abramson MJ, McCarthy EA, Zubrinich CM, Douglass JA. Asthma mortality in Australia in the 21st century: a case series analysis. *BMJ Open*. 2013;3(5):e002539.
 29. Jørgensen IM, Jensen VB, Bülow S, Dahm TL, Prahl P, Juel K. Asthma mortality in the Danish child population: risk factors and causes of asthma death. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36(2):142-7.
 30. Levy ML. The national review of asthma deaths: what did we learn and what needs to change? *Breathe*. 2015;11(1):14-24.
 31. Venero SJ, González FJ, Suárez R, Fabrè D, Fernández HM. Epidemiology of asthma mortality in Cuba and its relation to climate, 1989 to 2003. *MEDICC Rev*. 2008;10(3):24-9.
 32. Fernandes AGO, Souza-Machado C, Coelho RCP, Franco PA, Esquivel RM, Souza-Machado A, et al. Risk factors for death in patients with severe asthma. *J Bras Pneumol*. 2014;40(4):364-72.

33. Bousquet J, Humbert M. GINA 2015: the latest iteration of a magnificent journey. *Eur Respir J*. 2015;46(3):579-82.
34. Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, Ainslie M, Gupta S, Lemière C, et al. Reevaluation of Diagnosis in Adults With Physician-Diagnosed Asthma. *JAMA*. 2017;317(3):269.
35. Calvo E, Trigueros JA, López A, Sánchez G. Control del asma en pacientes que acuden a consulta de atención primaria en España (estudio ACTIS). *Aten Primaria* [Internet]. Abril de 2017 [citado 5 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S021265671730207X>.
36. Ruiz Lobos MA. Resultados del estudio ESCASE. Estudio control del asma en España. *Rev Patol Respir*. 2006;9(Supl. 1):29-30.
37. Díez J de M, Barcina C, Muñoz M, Leal M. Control of Persistent Asthma in Spain: Associated Factors. *J Asthma*. 2008;45(9):740-6.
38. Ramos González J. Asma de control difícil, refractaria, resistente al tratamiento... *Med Respir*. 2011;4(1):7-18.
39. Peters SP, Ferguson G, Deniz Y, Reisner C. Uncontrolled asthma: a review of the prevalence, disease burden and options for treatment. *Respir Med*. 2006;100(7):1139-51.
40. Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C, Perpiñá Tordera M, Picado Valles C, Martínez Moragón E, et al. Normativa sobre asma grave no controlada. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(5):235-46.
41. García-Salmones Martín M, Melero Moreno C, López Viña A, Cisneros Serrano C, Jareño Esteban JJ; Grupo de Asma de Neumomadrid. Asma de control difícil: factores predisponentes y factores agravantes. *Rev Patol Respir*. 2011;14(1):26-32.
42. 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.
43. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*. 2012;67(7):835-46.
44. Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving Concepts of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(6):660-8.
45. Rubio Padilla M, Del Río Navarro BE, Hilda Segura N, Sienna Monge JLL. Asma de difícil control. Revisión de la bibliografía. *Rev Alerg México*. 2009;56(4):115-23.

46. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(4):315-23.
47. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(3):218-24.
48. García de la Rubia S, Pérez Sánchez S. Asma: concepto, fisiopatología, diagnóstico y clasificación. *Pediatría Integral*. 2016;XX(2):80-93.
49. Pazmiño FA, Navarrete Jiménez ML. Mecanismos inmunológicos implicados en la patogenia del asma alérgica. *Rev Fac Med*. 2017;62(2):265-77.
50. Rodríguez Rodríguez M, Amérgo A, Barbarroja Escudero J, Sánchez González MJ. Actualización en asma. *Medicine (Baltimore)*. 2017;12(30):145-6.
51. Durán R. Fisiopatología del asma: una mirada actual. *Rev Colomb Neumol*. 2015;27(3):226-30.
52. Larché M. Regulatory T Cells in Allergy and Asthma. *Chest*. 2007;132(3):1007-14.
53. Stassen M, Schmitt E, Bopp T. From interleukin-9 to T helper 9 cells. *Ann NY Acad Sci*. 2012;1247:56-68.
54. Bezemer GFG, Sagar S, Van Bergenhenegouwen J, Georgiou NA, Garssen J, Kraneveld AD, et al. Dual Role of Toll-Like Receptors in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pharmacol Rev*. 2012;64(2):337-58.
55. McBrien CN, Menzies-Gow A. The Biology of Eosinophils and Their Role in Asthma. *Front Med* [Internet]. 30 de junio de 2017 [citado 5 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2017.00093/full>.
56. Pérez de Llano LA. Fundamentos de la terapia monoclonal en el asma. Terapia con anticuerpos monoclonales en patología inflamatoria crónica de la vía aérea. El futuro ya está aquí. [Internet]. 2017 [citado 10 de julio de 2017]. Disponible en: <http://www.separcontenidos.es/docencia/>.
57. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. En: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [citado 15 de abril de 2017]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003559.pub4>.

58. Varricchi G, Senna G, Loffredo S, Bagnasco D, Ferrando M, Canonica GW. Reslizumab and Eosinophilic Asthma: One Step Closer to Precision Medicine? *Front Immunol.* 2017;8:242.
59. Fajt ML, Wenzel SE. Development of New Therapies for Severe Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9(1):3.
60. Palomares O, Cramer R, Rhyner C. The contribution of biotechnology toward progress in diagnosis, management, and treatment of allergic diseases. *Allergy.* 2014;69(12):1588-601.
61. Chang HS, Lee T-H, Jun JA, Baek AR, Park J-S, Koo S-M, et al. Neutrophilic inflammation in asthma: mechanisms and therapeutic considerations. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11(1):29-40.
62. Bel EH, Ten Brinke A. New Anti-Eosinophil Drugs for Asthma and COPD: Targeting the Trait! *Chest.* 2017 Jun 2. doi: 10.1016/j.chest.2017.05.019. [Epub ahead of print].
63. López Viña A. Asma grave y resistente al tratamiento: conceptos y realidades. *Arch Bronconeumol.* 2006;42(Supl. 1):20-5.
64. Al-Alwan A, Kaminsky D. Vocal cord dysfunction in athletes: clinical presentation and review of the literature. *Phys Sportsmed.* 2012;40(2):22-7.
65. Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest.* 2003;123(3):751-6.
66. Plaza V, Álvarez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al. Consenso sobre el solapamiento de asma y EPOC (ACO) entre la Guía española de la EPOC (GesEPOC) y la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). *Arch Bronconeumol.* 2017;53(8):443-9.
67. Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung KF, Versnel J, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax.* 2011;66(10):910-7.
68. Sardón O, Pérez-Yarza EG, Aldasoro A, Corcuera P, Mintegui J, Korta J. Bronquiolitis obliterante. Evolución a medio plazo. *An Pediatr.* 2012;76(2):58-64.
69. Heaney LG, Brightling CE, Menzies-Gow A, Stevenson M, Niven RM; British Thoracic Society Difficult Asthma Network. Refractory asthma in the UK: cross-sectional findings from a UK multicentre registry. *Thorax.* 2010;65(9):787-94.

70. Williams LK, Joseph CL, Peterson EL, Wells K, Wang M, Chowdhry VK, et al. Patients with asthma who do not fill their inhaled corticosteroids: a study of primary nonadherence. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1153-9.
71. Porsbjerg C, Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management. *Respirology*. 2017;22(4):651-61.
72. Ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, Spinhoven P, Schmidt JT, Zwinderman AH, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*. 2005;26(5):812-8.
73. Dixon AE, Holguin F, Sood A, Salome CM, Pratley RE, Beuther DA, et al. An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma. *Proc Am Thorac Soc*. 2010;7(5):325-35.
74. Gómez-Llorente M, Romero R, Chueca N, Martínez-Cañavate A, Gómez-Llorente C. Obesity and Asthma: A Missing Link. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7):1490.
75. Taylor DR, Bateman ED, Boulet L-P, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. 2008;32(3):545-54.
76. Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, De Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terrés C, et al. [Economic cost of treating the patient with asthma in Spain: the AsmaCost study]. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(10):481-6.
77. Rabe KF, Adachi M, Lai CKW, 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.
78. Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2011;21:466-71.
79. Sullivan SD, Rasouliyan L, Russo PA, Kamath T, Chipps BE; TENOR Study Group. Extent, patterns, and burden of uncontrolled disease in severe or difficult-to-treat asthma. *Allergy*. 2007;62(2):126-33.
80. Barranco P, Pérez-Francés C, Quirce S, Gómez-Torrijos E, Cárdenas R, Sánchez-García S, et al. Consensus document on the diagnosis of severe uncontrolled asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(7):460-75.

81. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):926-38.
82. Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet*. 2009;373(9678):1905-17.
83. Reddy D, Little FF. Glucocorticoid-resistant asthma: more than meets the eye. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. 2013;50(10):1036-44.
84. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax*. 2006;61(9):817-27.
85. Gibeon D, Chung KF. The investigation of severe asthma to define phenotypes. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2012;42(5):678-92.
86. Hastie AT, Moore WC, Meyers DA, Vestal PL, Li H, Peters SP, et al. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):1028-36.e13.
87. Wenzel SE. Complex phenotypes in asthma: current definitions. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26(6):710-5.
88. Castillo Vizueté JA, Mullol Miret J. [Rhinitis and asthma comorbidity in Spain: the RINAIR study]. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(11):597-603.
89. Loerbroks A, Apfelbacher C, Amelang M, Stürmer T. Obesity and adult asthma: potential effect modification by gender, but not by hay fever. *Ann Epidemiol*. 2008;18(4):283-9.
90. Taylor B, Mannino D, Brown C, Crocker D, Twum-Baah N, Holguin F. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax*. 2008;63(1):14-20.
91. Varraso R, Siroux V, Maccario J, Pin I, Kauffmann F. Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma. Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):334-9.
92. Rodrigo GJ, Plaza V. Body mass index and response to emergency department treatment in adults with severe asthma exacerbations: a prospective cohort study. *Chest*. 2007;132(5):1513-9.

93. Carrol CL, Stoltz P, Raykov N, Smith SR, Zucker AR. Childhood Overweight Increases Hospital Admission Rates for Asthma. *Pediatrics*. 2007 Oct;120(4):734-40.
94. Sutherland ER, Goleva E, Strand M, Beuther DA, Leung DYM. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(7):682-7.
95. Garcia-Marcos L, Arnedo Pena A, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, García de Andoin N, Batlles-Garrido J, et al. How the presence of rhinoconjunctivitis and the severity of asthma modify the relationship between obesity and asthma in children 6-7 years old. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2008;38(7):1174-8.
96. Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, Giles GG, Jenkins MA, Abramson MJ, et al. Childhood adiposity predicts adult-onset current asthma in females: a 25-yr prospective study. *Eur Respir J*. 2007;29(4):668-75.
97. Eneli IU, Skybo T, Camargo CA. Weight loss and asthma: a systematic review. *Thorax*. 2008;63(8):671-6.
98. García-Marcos L, Valverde-Molina J, Ortega MLC, Sánchez-Solis M, Martínez-Torres AE, Castro-Rodríguez JA. Percent body fat, skinfold thickness or body mass index for defining obesity or overweight, as a risk factor for asthma in schoolchildren: which one to use in epidemiological studies? *Matern Child Nutr*. 2008;4(4):304-10.
99. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(7):661-6.
100. Yang M, Kumar RK, Hansbro PM, Foster PS. Emerging roles of pulmonary macrophages in driving the development of severe asthma. *J Leukoc Biol*. 2012;91(4):557-69.
101. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(3):418-24.
102. Haldar P, Pavord ID. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(5):1043-1052; quiz 1053-1054.

103. Plaza V, Peiró M, Torrejón M, Fletcher M, López-Viña A, Ignacio JM, et al. A repeated short educational intervention improves asthma control and quality of life. *Eur Respir J*. 2015;46:1298-307.
104. (*NEW) 2017 GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma - GINA <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> (accessed 2 September 2017).
105. Cipriani F, Calamelli E, Ricci G. Allergen Avoidance in Allergic Asthma. *Front Pediatr*. 2017;5:103.
106. Polosa R, Thomson NC. Smoking and asthma: dangerous liaisons. *Eur Respir J*. 2013;41:716-26.
107. Dullaers M, De Bruyne R, Ramadani F, Gould HJ, Gevaert P, Lambrecht BN. The who, where, and when of IgE in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:635-45.
108. Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med*. 2012;18:693-704.
109. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;CD003559.
110. 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;187:804-11.
111. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2012;83:520-8.
112. Zietkowski Z, Skiepkó R, Tomasiak-Lozowska MM, Bodzenta-Lukaszyk A. Anti-IgE therapy with omalizumab decreases endothelin-1 in exhaled breath condensate of patients with severe persistent allergic asthma. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2010;80:534-42.
113. Roth M, Zhong J, Zumkeller C, S'ng CT, Goulet S, Tamm M. The role of IgE-receptors in IgE-dependent airway smooth muscle cell remodelling. *PloS One*. 2013;8:e56015.
114. 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;71:593-610.

115. McKeage K. Omalizumab: a review of its use in patients with severe persistent allergic asthma. *Drugs*. 2013;73:1197-212.
116. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics*. 2001;108:E36.
117. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1210-16.
118. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med*. 2011;364:1005-15.
119. Hon KLE, Leung TF, Leung AKC. Clinical effectiveness and safety of montelukast in asthma. What are the conclusions from clinical trials and meta-analyses? *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:839-50.
120. Chauhan BF, Ben Salah R, Ducharme FM. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids in children with persistent asthma. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009585.pub2/abstract> (2013, accessed 22 October 2016).
121. Nixon J, Newbold P, Mustelin T, Anderson GP, Kolbeck R. Monoclonal antibody therapy for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease with eosinophilic inflammation. *Pharmacol Ther*. 2017 Jan;169:57-77. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.10.016.
122. 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;360:985-93.
123. 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;360:973-84.
124. Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:1062-71.
125. 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;371:1189-97.

126. 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;371:1198-207.
127. 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;380:651-9.
128. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ5, 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;38:2058-70.e1.
129. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. *Chest*. 2016;150:799-810.
130. 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;184:1125-32.
131. 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;150:789-98.
132. 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;3:355-66.
133. Pham T-H, Damera G, Newbold P, Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir Med*. 2016;111:21-9.
134. Park H-S, Kim M-K, Imai N, Nakanishi T, Adachi M, Ohta K, et al. A Phase 2a Study of Benralizumab for Patients with Eosinophilic Asthma in South Korea and Japan. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;169:135-45.
135. Nowak RM, Parker JM, Silverman RA, Rowe BH, Smithline H, Khan F, et al. A randomized trial of benralizumab, an antiinterleukin 5 receptor α monoclonal antibody, after acute asthma. *Am J Emerg Med*. 2015;33:14-20.
136. 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;376:2448-58.

137. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:1.086-96.e5.
138. 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;388:2128-41.
139. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med.* 2014;2879-90.
140. 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;388:2115-27.
141. Wang F-P, Liu T, Lan Z, Li SY, Mao H. Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-5 Therapy in Patients with Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One.* 2016;11:e0166833.
142. Luo J, Liu D, Liu C-T. The Efficacy and Safety of Antiinterleukin 13, a Monoclonal Antibody, in Adult Patients With Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e2556.
143. Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, Bateman ED, Kopecky P, Paggiaro P, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2016;4:781-96.
144. 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;368:2455-66.
145. 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;388:31-44.
146. Quirce S, Bobolea I, Domínguez-Ortega J, Barranco P. Future biologic therapies in asthma. *Arch Bronconeumol.* 2014;50:355-61.

147. Parker JM, Oh CK, LaForce C, Miller SD, Pearlman DS, Le C, et al. Safety profile and clinical activity of multiple subcutaneous doses of MEDI-528, a humanized anti-interleukin-9 monoclonal antibody, in two randomized phase 2a studies in subjects with asthma. *BMC Pulm Med.* 2011;11:14.
148. White B, Leon F, White W, Robbie G. Two first-in-human, open-label, phase I dose-escalation safety trials of MEDI-528, a monoclonal antibody against interleukin-9, in healthy adult volunteers. *Clin Ther.* 2009;31:728-40.
149. Sivapalan P, Diamant Z, Ulrik CS. Obesity and asthma: current knowledge and future needs. *Curr Opin Pulm Med.* 2015;21:80-5.
150. Freitas PD, Ferreira PG, Silva AG, Stelmach R, Carvalho-Pinto RM, Fernandes FL, et al. The Role of Exercise in a Weight-Loss Program on Clinical Control in Obese Adults with Asthma. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:32-42.
151. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017 Aug 12;390(10095):659-68. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31281-3.
152. Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Fitzpatrick AM, et al. Early Administration of Azithromycin and Prevention of Severe Lower Respiratory Tract Illnesses in Preschool Children with a History of Such Illnesses: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314:2034-44.
153. Beigelman A, Isaacson-Schmid M, Sajol G, Baty J, Rodríguez OM, Leege E, et al. Randomized trial to evaluate azithromycin's effects on serum and upper airway IL-8 levels and recurrent wheezing in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:1.171-78.e1.
154. 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;68:322-9.
155. Cameron EJ, Chaudhuri R, Mair F, McSharry C, Greenlaw N, Weir CJ, et al. Randomised controlled trial of azithromycin in smokers with asthma. *Eur Respir J.* 2013;42:1412-15.
156. Ekici A, Ekici M, Erdemoğlu AK. Effect of azithromycin on the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with mild asthma. *J Asthma.* 2002;39:181-85.

157. Mancinelli L, Navarro L, Sharma OP. Intramuscular high-dose triamcinolone acetonide in the treatment of severe chronic asthma. *West J Med.* 1997;167:322-9.
158. McLeod DT, Capewell SJ, Law J, MacLaren W, Seaton A. Intramuscular triamcinolone acetonide in chronic severe asthma. *Thorax.* 1985;40:840-5.
159. Ogirala RG, Aldrich TK, Prezant DJ, Sinnett MJ, Enden JB, Williams MH Jr. High-dose intramuscular triamcinolone in severe, chronic, life-threatening asthma. *N Engl J Med.* 1991;324:585-9.
160. Willey RF, Fergusson RJ, Godden DJ, Crompton GK, Grant IW. Comparison of oral prednisolone and intramuscular depot triamcinolone in patients with severe chronic asthma. *Thorax.* 1984;39:340-4.
161. Torrego A, Solà I, Munoz AM, Roqué i Figuls M, Yepes-Núñez JJ, Alonso-Coello P, et al. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;CD009910.
162. Dombret MC, Alagha K, Boulet LP, Brillet PY, Joos G, Laviolette M, et al. Bronchial thermoplasty: a new therapeutic option for the treatment of severe, uncontrolled asthma in adults. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 2014;23:510-8.

TEST DE EVALUACIÓN

Para la realización del test de evaluación de esta actividad formativa hay que acudir a la siguiente página web: www.manejopractico-paciente.com

En dicha página tendrá que registrarse como alumno siguiendo las indicaciones. Una vez que tenga acceso, podrá elegir la actividad formativa de la que quiere examinarse. Para realizar el test de evaluación dispondrá de un tiempo estimado de 60 minutos de duración.

El test de evaluación se compone de 20 preguntas con 5 opciones de respuesta, siendo solo una de ellas válida. Para aprobar tiene que responder de forma correcta al 80 % de las preguntas y tiene dos intentos para superar dicho examen.

Cuando la Comisión de Formación Continuada acredite esta acción formativa, si ha superado el curso podrá descargarse un diploma en el que se especifican los créditos concedidos.

Con la colaboración de



1710053314