TRENDS IN AP

SEMERGEN AP
Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria
CNC 2022-00250

ASMA

GRUPO DE TRABAJO
RESPIRATORIO

Coordinador
Dr. Antonio Hidalgo Requena

PODCAST

TRENDS IN AP ASMA

ÍNDICE

PRESENTACIÓN/INTRODUCCIÓN 3

NOVEDADES EN GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA 4

- Novedades GEMA 4
- Novedades GINA 7
- Novedades asma-COVID 9

ARTÍCULOS DE INTERÉS 10

- Resultados de triple frente a doble terapia inhalada en el asma moderada a grave: revisión sistemática y metaanálisis 10
- La triple terapia extrafina y la estacionalidad de las exacerbaciones del asma: análisis *post hoc* de TRIMARAN y TRIGGER 12
- Riesgo de muerte relacionado con la COVID-19 entre los pacientes con EPOC o asma a los que se les prescriben corticosteroides inhalados: un estudio de cohorte observacional utilizando la plataforma OpenSAFELY 15

ACTUALIZACIONES EN EL MANEJO Y EL TRATAMIENTO 18

- Manejo del asma leve 19
- Manejo del asma moderada 22
- Manejo del asma grave y en situaciones especiales 23

Bibliografía 26

GRUPO DE TRABAJO RESPIRATORIO · SEMERGEN

COORDINADOR

Dr. Antonio Hidalgo Requena

Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. UGC Lucena. Área de Gestión Sanitaria Sur de Córdoba. Vocal de investigación del Grupo de Trabajo de Respiratorio de SEMERGEN

AUTORES

Dra. Ana Carmen Gil Adrados

Médica Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Coordinadora C.S. Talavera 3-Río Tajo. GAI Talavera de la Reina. Toledo. Miembro del Grupo de Trabajo de Respiratorio de SEMERGEN

Dr. Antonio Hidalgo Requena

Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. UGC Lucena. Área de Gestión Sanitaria Sur de Córdoba. Vocal de investigación del Grupo de Trabajo de Respiratorio de SEMERGEN

Dr. Luis Richard Rodríguez

Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. C.S. Puerto Sur, distrito Bahía de Cádiz-La Janda. Miembro del Grupo de Trabajo de Respiratorio de SEMERGEN

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

Diseño, realización y coordinación editorial:

IMC INTERNATIONAL MARKETING & COMMUNICATION, S. A.

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: 978-84-7867-999-7
Depósito Legal: M-2427-2023

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.

Esto es una recopilación parcial y no exhaustiva de artículos publicados. Los datos que aparecen pueden no estar aprobados en el registro de los productos. Por favor, consulte la ficha técnica.

PRESENTACIÓN/INTRODUCCIÓN

Presentación

Aun estando en plena pandemia del SARS-CoV-2, las guías y publicaciones sobre asma no han parado. Hay novedades en las dos guías principales, GEMA 5.2 y GINA, que se centran en el control del asma.

Con este trabajo se pretende actualizar al médico de familia, pilar fundamental en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los pacientes con asma. Para ello presentamos *Trends in AP Asma*, que consta de una monografía descargable, un *podcast* que incide en los principales puntos a tener en cuenta y un díptico de presentación.

Se pueden encontrar en este trabajo varias secciones que tratarán sobre las novedades de las principales guías de práctica clínica (GPC) sobre asma, el comentario a tres estudios actuales y novedosos sobre asma y, por último, una actualización en el abordaje terapéutico del asma.

Introducción

El asma es una enfermedad pulmonar heterogénea caracterizada por una inflamación crónica, con una obstrucción reversible de las vías aéreas. Es un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes.

Tanto la GEMA 5.2 (Guía Española para el Manejo del Asma) como la última actualización de la GINA (Iniciativa Global para el Asma) presentan novedades que se centran en el control de la enfermedad asmática.

Los objetivos en el tratamiento del asma se centran en este control de síntomas para prevenir el riesgo de futuras exacerbaciones y alcanzar la mejor función pulmonar posible, sin efectos adversos, que pueden poner en riesgo la vida del paciente y generar una carga para la sociedad.

El mal control de los síntomas se asocia a una morbimortalidad significativa a nivel global. Recientes estudios han demostrado que hay margen de mejora en el manejo del asma, tanto a nivel preventivo como de adecuación del tratamiento y fármacos nuevos que muestran un mejor control del asma grave.

NOVEDADES GEMA

Comentario

Las novedades y otros aspectos destacados de la GEMA 5.2 tienen que ver con el manejo del asma en Pediatría, el tratamiento del asma leve intermitente, el tratamiento de rescate del asma, el tratamiento de mantenimiento del asma grave, la inclusión de un subcapítulo sobre aspergilosis broncopulmonar alérgica, así como algunas citas bibliográficas puntuales sobre omalizumab y azitromicina, y la relación del asma con la COVID-19.

Respecto al diagnóstico, se establece el nuevo punto de corte de óxido nítrico en aire exhalado (FENO) en 40 ppm, que es el que la mayoría de los consensos y GPC asumen actualmente. Debemos conocer que la medición de la FENO no es clínicamente útil en los pacientes con asma no-T2.

Establecer el nivel de gravedad es imprescindible en la práctica clínica. La nueva GEMA, así como otras GPC, recomiendan establecer la gravedad cuando el paciente ya está recibiendo un tratamiento de mantenimiento adecuado y se ha evaluado y ajustado. Esta gravedad no es estática, puede variar en un paciente a lo largo del tiempo, y guarda relación con la cantidad de medicación que un paciente necesita para mantener el control (tabla 1).

En la tabla 2 se muestran los escalones terapéuticos en el tratamiento de mantenimiento del adulto que propone GEMA. Esta ha decidido mantener el nivel de asma intermitente, al contrario de GINA, pero siendo más exigente en sus criterios. Así, entiende como asma intermitente cuando

Tabla 1. Clasificación de la gravedad del asma controlada tras ajustar el tratamiento de mantenimiento para mantener el control

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

Tomada de la referencia 1.

los síntomas de la enfermedad o la necesidad de medicación de alivio se presentan con una frecuencia inferior a ≤ 2 veces al mes, siempre y cuando no haya agudizaciones y la función pulmonar sea normal, a diferencia de pasadas ediciones en que era ≤ 2 a la semana. Este cambio conceptual se acompaña también en un cambio en su tratamiento, que se había venido tratando con broncodilatadores de acción corta agonistas beta-2 (SABA) a demanda, que podría conllevar el sobreuso de SABA, infrautilizando los glucocorticoides inhalados (GCI), asociada a mayor morbimortalidad. GEMA propone tratar a pacientes con asma intermitente con administración de fármacos a demanda, ya sea SABA (como tradicionalmente), combinación de GCI (dosis bajas)/formoterol o salbutamol.

GEMA sigue considerando como tratamiento de elección en el asma persistente leve (escalón 2) la administración diaria de un GCI a dosis bajas; como alternativa, considerar el uso a demanda de budesonida/formoterol, beclometasona/formoterol o salbutamol en pacientes con baja adhesión terapéutica.

GEMA restringe la necesidad de fenotipar solo el asma grave, porque hacerlo en niveles de menor gravedad puede incrementar la complejidad diagnóstica (especialmente en Atención Primaria), sobre todo al ser formas clínicas que responden bien al tratamiento habitual.

A nivel terapéutico, quizá la novedad más destacada de la GEMA 5.2 sea la incorporación al esquema terapéutico del asma de la combinación en

un solo inhalador de un GCI, un agonista beta-2 adrenérgico de acción larga (LABA) y un antimuscarínico de acción larga (LAMA: tiotropio y glicopirronio).

Otra de las recomendaciones importantes es la de emplear intervenciones educativas reducidas o mínimas (plan de acción por escrito reducido) si no se puede aplicar un programa completo de educación en asma.

Tabla 2. Escalones terapéuticos del tratamiento de mantenimiento del asma del adulto

Bajar	Escalones terapéuticos						Subir
Tratamiento de mantenimiento	**De elección**		**Escalón 2** GCI a dosis bajas	**Escalón 3** GCI a dosis bajas + LABA	**Escalón 4** GCI a dosis medias + LABA	**Escalón 5** GCI a dosis altas+ LABA	**Escalón 6** Tratamiento del escalón anterior + biológico según fenotipos: omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab
	Otros	**Escalón 1**	ARLT	GCI a dosis medias	GCI a dosis medias + ARLT o GCI a dosis medias + LABA + LAMA*	Si mal control, añadir uno o más: - LAMA* - ARLT y/o - Teofilina y/o - Azitromicina	
	A demanda	ABA o GCI + formoterol o GCI +salbutamol	ABA o GCI + formoterol o GCI + salbutamol (sin tratamiento de mantenimiento)	SABA o GCI + formoterol	SABA o GCI + formoterol	SABA o GCI + formoterol	SABA o GCI + formoterol
		Educación, control ambiental, tratamiento de la rinitis y otras comorbilidades					
		Considerar inmunoterapia con alérgenos					

GCI: glucocorticoides inhalados; LABA: agonista beta-2 adrenérgico de acción larga; ARLT: antileucotrieno; LAMA: antimuscarínico de acción larga; SABA: broncodilatadores de acción corta agonistas beta-2.
Elaboración propia.

NOVEDADES GINA

Nació hace 28 años y desde entonces ha habido algunos cambios y actualizaciones. Se elaboró para incrementar la concienciación sobre el asma entre los profesionales sanitarios, las autoridades de salud pública y la sociedad, así como para mejorar la prevención y el manejo por medio de un esfuerzo mundial coordinado. La GINA elabora informes científicos sobre el asma, fomenta la divulgación y aplicación de las recomendaciones y promueve la colaboración internacional en la investigación sobre el asma.

Se ha publicado el resumen ejecutivo y la justificación de los cambios clave en la Estrategia Iniciativa Global para el Asma (GINA) 2021, que simplifica las recomendaciones y la justificación de la evidencia en la que se basa la estrategia GINA 2021.

El protocolo de diagnóstico del asma expuesto en las guías de la GINA no ha sufrido cambios. Para su diagnóstico es necesario observar sus manifestaciones, detectar obstrucción bronquial ≥ 1 vez en la espirometría y confirmar su variabilidad. La excepción son situaciones en las que está indicado el tratamiento urgente y es muy improbable otro diagnóstico, pudiendo retrasar las pruebas de diagnóstico entre 1-3 meses tras el tratamiento.

Los cambios clave de la GINA 2021 dividen el tratamiento para adultos y adolescentes en dos vías:

- **Vía 1 (preferente):** dosis bajas de corticoide inhalado (CI) + formoterol para aliviar los síntomas en todos los escalones; a demanda en los escalones 1-2 (asma leve) y como mantenimiento diario en los escalones 3-5.
- **Vía 2 (alternativa):** SABA a demanda en todos los escalones, más GCI regular (escalón 2) o GCI regular más LABA (escalones 3-5). Para los adultos con asma de moderada a grave se hacen recomendaciones adicionales en el escalón 5 para los antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA) y la azitromicina, con terapias biológicas complementarias (según el fenotipo inflamatorio) para el asma grave. Para los

niños de 6 a 11 años se agregan nuevas opciones de tratamiento en los escalones 3-4.

En la actualidad se continúa discutiendo sobre la mejor opción terapéutica para el tratamiento del grupo de pacientes que presentan asma leve. La nueva GINA incorpora por primera vez en 30 años modificaciones en su tratamiento.

El tema supone una gran importancia, pues la mayoría de la población asmática se clasifica en este nivel de gravedad, lo que supone importantes consecuencias económicas para los sistemas de salud y pacientes que lo sufragan.

Ante la constatación de que el control del asma de la mayoría de los pacientes seguía siendo deficiente a pesar de disponer de cada vez más efectivos y seguros tratamientos, GINA promovió un cambio de paradigma terapéutico.

Se llevaron a cabo dos ensayos clínicos (los denominados estudios SYGMA), con la intención de demostrar la eficacia de una nueva estrategia terapéutica, la administración a demanda de la combinación de budesonida/formoterol frente al tratamiento clásico de GCI (dosis bajas) fijo y diario en el tratamiento de mantenimiento del asma leve. Incluyeron miles de pacientes y compararon la eficacia de ambas estrategias en diferentes variables: prevención de exacerbaciones (principal), control, función pulmonar y calidad de vida. La capacidad de ambas estrategias fue similar en la prevención de exacerbaciones, pero, en general, los pacientes que fueron tratados con budesonida/formoterol a demanda presentaron significativos peores niveles de control, función pulmonar y calidad de vida.

Se planteó posteriormente la hipótesis de que los pacientes con asma leve, particularmente jóvenes, tienen baja adhesión terapéutica a GCI fijo y, por tanto, la administración a demanda de budesonida/formoterol pudiera proporcionar una mayor eficacia terapéutica. Para constatar dicha hipótesis se efectuaron dos estudios en "vida real", novelSTART y PRACTICAL, con similares variables y supuestos que sus predecesores.

GINA promueve la indicación de la combinación budesonida/formoterol como primera opción en el tratamiento del asma leve, al mismo nivel que GCI fijo. En cambio, no se cuenta con la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), por lo que no aparece en ficha técnica la indicación para ser administrada a demanda en asma leve o intermitente.

Se consideran esenciales para todos los grupos de edad y nivel de gravedad: la evaluación periódica individualizada, el tratamiento de los factores de riesgo modificables, la educación para el autotratamiento, el aprendizaje, el ajuste adecuado de la medicación y la revisión.

NOVEDADES ASMA-COVID

En los últimos meses se han prodigado las publicaciones que evalúan el impacto de la pandemia actual por la infección del betacoronavirus SARS-CoV-2 sobre el asma y viceversa, por lo que GEMA 5.2 incluye una sección para exponerlas. Con respecto a la COVID-19 y el asma, hay evidencia de que los pacientes con asma controlada no desarrollan una enfermedad más grave; con respecto al asma grave no controlada, la evidencia es ambivalente. Se recomienda evitar espirometrías y nebulizaciones si no hay medidas de bioseguridad y dar el tratamiento con cámaras de inhalación y filtros a la salida en aparatos de ventilación. Algunos estudios sugieren que los CI inducen cierta capacidad protectora frente a la COVID-19, posiblemente porque reducen su replicación. Solo en caso de enfermedad infecciosa se deben retirar los fármacos biológicos del control del asma grave. Nada desaconseja la vacunación contra el virus, excepto cuadros de anafilaxia al poner la primera dosis o pacientes con alergia a fármacos no estudiada; en tal caso, deben ser evaluados por el alergólogo.

Se ha incluido además una práctica tabla de las posibles interacciones farmacológicas entre los fármacos empleados para tratar la infección y el asma.

RESULTADOS DE TRIPLE FRENTE A DOBLE TERAPIA INHALADA EN EL ASMA MODERADA A GRAVE: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Kim LHY, Saleh C, Whalen-Browne A, O'Byrne PM, Chu DK. Triple vs Dual Inhaler Therapy and Asthma Outcomes in Moderate to Severe Asthma: A systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2022;325(24):2466-79.

Resumen

OBJETIVO: revisión sistemática y metaanálisis de los resultados y acontecimientos adversos asociados con triple terapia (CI, LABA, LAMA) versus terapia dual (CI + LABA) en niños y adultos con asma persistente no controlada.

MÉTODO: se midieron exacerbaciones graves, control del asma (cuestionario de control del asma ACQ-7), calidad de vida (AQLQ), mortalidad y eventos adversos.

Se utilizó el enfoque GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) para evaluar la calidad de la evidencia.

RESULTADOS: se incluyeron 20 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que utilizaron tres tipos de LAMA y reclutaron a 11.894 niños y adultos. Se observó, con evidencia de alta calidad, que la terapia triple versus la

terapia dual se asoció significativamente con una reducción del riesgo de exacerbaciones graves (RR: 0,83) y una mejora en el control del asma. No hubo diferencias significativas en la calidad de vida relacionada con el asma o mortalidad. La terapia triple se asoció significativamente con un aumento de la sequedad bucal y disfonía (RR: 1,65), pero los acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento no fueron significativamente diferentes entre los grupos.

CONCLUSIONES: la triple terapia, comparada con la terapia dual, se asoció significativamente con menos exacerbaciones graves del asma y mejoras modestas en el control del asma, sin diferencias significativas en la calidad de vida o mortalidad.

Comentario

La combinación de CI + LABA + LAMA, conocida como triple terapia (TT), continúa presentando opiniones contrapuestas, al menos, en los últimos años. Sin embargo, cada vez disponemos de más estudios en dirección a la posible utilidad de esta combinación en pacientes con asma moderada-grave que no están bien controlados a pesar de un tratamiento adecuado con la combinación convencional (CI + LABA). En este metaanálisis se realizó una búsqueda de todos los estudios que se han llevado a cabo en los años 2018 a 2020 y, tras una rigurosa selección, se obtienen 20 artículos que utilizaron tres tipos de LAMA, basados en estudios con suficiente calidad, con una muestra total de 11.894 pacientes asmáticos reclutados, con edades comprendidas entre los 9 y los 71 años.

Los resultados principales del estudio muestran la existencia de significación estadística en las siguientes variables: exacerbaciones severas, tiempo hasta la exacerbación severa, control del asma evaluada con el ACQ y función pulmonar evaluada mediante el FEV_1. Sin embargo, la importancia clínica del efecto solamente se puede considerar respecto del efecto observado en las exacerbaciones, siendo la magnitud del efecto sobre los síntomas y sobre la función pulmonar de escaso valor clínico.

En el análisis de subgrupos destacó el efecto observado en los pacientes que experimentaron al menos una exacerbación en el año previo, el uso de glicopirronio (frente a tiotropio y umeclidinio), la edad por encima de 17 años y el volumen espirado en el primer segundo (FEV_1) < 80 %.

Los resultados de este metaanálisis consolidan las recomendaciones de las dos guías más importantes en nuestro medio: la GINA-2021 y la GEMA 5.2. En la primera se recomienda el uso de la TT en niños mayores de 5 años (tiotropio en inhalador aparte) y en adultos a partir de 18 años (TT en un solo inhalador), si el asma no está controlada con dosis medias o altas de CI. En el caso de la GEMA 5.2, se recomienda el uso de la TT mediante el uso de tiotropio (en diferentes inhaladores) o glicopirronio (en inhalador único) como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos que no estén bien controlados con la combinación de un CI a dosis altas y un LABA y que tengan un FEV_1/FVC posbroncodilatador ≤ 70 %, para mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones.

LA TRIPLE TERAPIA EXTRAFINA Y LA ESTACIONALIDAD DE LAS EXACERBACIONES DEL ASMA: ANÁLISIS *POST HOC* DE TRIMARAN Y TRIGGER

Papi A, Virchow JC, Singh D, Kots M, Vele A, Georges G, Canonica GW. Extrafine triple therapy and asthma exacerbation seasonality: TRIMARAN and TRIGGER post hoc analyses. J Allergy Clin Immunol. 2021;148(1):262-265.e2.

Resumen

Estudios previos han mostrado variaciones estacionales en las exacerbaciones del asma, con pico durante el invierno.

Los estudios TRIMARAN y TRIGGER evaluaron el tratamiento del asma con TT en un solo inhalador con formulaciones extrafinas del CI dipropionato de beclometasona (BDP), LABA fumarato de formoterol (FF) y

LAMA glicopirronio (G), frente a BDP/FF (TRIMARAN, CI en dosis media; TRIGGER, en dosis alta).

OBJETIVO: evaluar si la temporada del calendario afectaba al efecto relativo de BDP/FF/G frente a BDP/FF en las exacerbaciones de asma moderadas y graves.

MÉTODOS: TRIMARAN y TRIGGER fueron estudios doble ciego de 52 semanas en adultos con asma no controlada (Cuestionario de Control del Asma-7 ≥ 1,5), FEV_1 prebroncodilatador < 80 % del teórico, antecedentes de una o más exacerbaciones de asma, en tratamiento con CI/LABA durante al menos 4 semanas antes. Se realizó análisis *post hoc*, que calculó la tasa anual de exacerbaciones moderadas y graves para cada mes.

RESULTADOS: en el grupo de BDP/FF hubo un marcado efecto estacional en la aparición de exacerbaciones de asma, con la tasa más alta en los meses de invierno. La adición del LAMA glicopirronio redujo significativamente esta variación estacional, especialmente durante el invierno (20,3 %).

CONCLUSIONES: la terapia triple inhalada con BDP/FF/G extrafino reduce los picos estacionales en las exacerbaciones moderadas y graves.

Comentario

Los autores decidieron usar los datos que se habían agrupado de TRIMARAN y TRIGGER para evaluar si la temporada del calendario afectaba al efecto relativo de la terapia triple con un solo inhalador (BDP/FF/G) versus CI/LABA (BDP/FF) en las exacerbaciones moderadas y graves, tanto en la población general como en el subconjunto con "limitación persistente del flujo de aire" (PAL). Los análisis PAL fueron para facilitar mejor las comparaciones con los análisis de tiotropio, ya que sus estudios limitaron el reclutamiento a pacientes con FEV_1 posbroncodilatador ≤ 80 % del valor teórico y relación FEV_1 /FVC inferior o igual a 0,7.

En general, BDP/FF/G mejoró la función pulmonar frente a BDP/FF en ambos estudios, con una reducción significativa del 15 % en la tasa de

exacerbaciones moderadas y graves en TRIMARAN (duplica dosis de LAMA y LABA) y del 12 % en TRIGGER (CI a dosis alta).

Se analizaron los datos de 1.146 pacientes que recibieron BDP/FF/G y 1.145 que recibieron BDP/FF. De estos, 688 (60 %) y 673 (58,8 %) cumplieron con la definición PAL en la selección en los grupos BDP/FF/G y BDP/FF, respectivamente. En general, BDP/FF/G redujo la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas y graves en un 14 % frente a BDP/FF.

En los pacientes que recibieron solamente BDP/FF hubo un marcado efecto de la estación en la aparición de exacerbaciones de asma moderadas y graves, con la tasa más alta en el invierno, y la tasa disminuyó durante la primavera y en verano, antes de aumentar nuevamente durante los meses de otoño.

La adición del LAMA componente a BDP/FF redujo esta variación estacional, especialmente durante los meses de invierno, con el efecto relativo de BDP/FF/G versus BDP/FF, particularmente notable en diciembre y enero. Como consecuencia, el efecto del tratamiento sobre la tasa de exacerbaciones moderadas y graves fue mayor en el invierno (una reducción significativa del 20 % con BDP/FF/G frente a BDP/FF). Las reducciones numéricas no significativas en las otras temporadas variaron entre el 9 y el 12 %.

Estos son los primeros análisis que demuestran un beneficio estacional tan pronunciado en las exacerbaciones por la adición de un LAMA a la terapia con CI/LABA, especialmente en invierno. Se debería haber llevado a cabo alguna técnica de ajuste para comparaciones múltiples para disminuir la probabilidad de obtener falsos positivos.

Estos análisis *post hoc* indican que la terapia triple inhalada con BDP/FF/G extrafino reduce los picos estacionales en las exacerbaciones moderadas y graves, y confirma la utilidad general de agregar LAMA a CI/LABA como tratamiento de mantenimiento en el manejo del asma.

RIESGO DE MUERTE RELACIONADO CON LA COVID-19 ENTRE LOS PACIENTES CON EPOC O ASMA A LOS QUE SE LES PRESCRIBEN CORTICOSTEROIDES INHALADOS: UN ESTUDIO DE COHORTE OBSERVACIONAL UTILIZANDO LA PLATAFORMA OPENSAFELY

Schultze A, Walker AJ, MacKenna B, Morton CE, Bhaskaran K, Brown JP, et al. Risk of COVID- 19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. Lancet Respir Med. 2020;8(11):1106-20.

Resumen

ANTECEDENTES: las primeras descripciones de COVID-19 mostraron una prevalencia de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) menor de lo esperado, lo que llevó a especular que los CI podrían proteger frente al SARS-CoV-2 o sus secuelas. Se evalúa la asociación entre CI y la muerte relacionada con COVID-19 en pacientes EPOC o asma que utilizaban dispositivos electrónicos de registros de salud en Inglaterra.

MÉTODOS: este estudio observacional analiza a personas con EPOC o asma que usaron la plataforma OpenSAFELY desde el 1 de marzo de 2020 hasta el 6 de junio de 2020. Para EPOC, incluyeron pacientes ≥ 35 años, fumadores o exfumadores, con CI o LABA-LAMA en los 4 meses anteriores a la inclusión. Para asma eran pacientes ≥ 18 años, diagnosticados de asma en los 3 años previos, tratados con CI o SABA solo dentro de los 4 meses anteriores a la inclusión. Comparan las muertes relacionadas con COVID-19 de las personas tratadas con CI con las que usaron medicamentos alternativos: CI versus LABA-LAMA para EPOC y CI de dosis baja o media y dosis alta versus SABA solo en la cohorte de asma.

RESULTADOS: fueron 148.557 personas con EPOC y 818.490 con asma. Las personas con EPOC con CI tenían un mayor riesgo de muerte

relacionada con COVID-19 en comparación con las que usaban combinaciones de LABA-LAMA. Las personas con asma y dosis altas de CI tenían un mayor riesgo de muerte que a las que se les dio SABA únicamente; pero los que recibieron una dosis baja o media de CI no lo tenían. Los análisis de sensibilidad mostraron que la aparente asociación dañina que observaron podría explicarse por diferencias previas en la salud respiratoria de los pacientes a los que se les había recetado CI frente a los que solo estaban con SABA, o LABA-LAMA, que no se habrían registrado en la base de datos.

INTERPRETACIÓN: los resultados no respaldan el uso regular de CI para conseguir protección frente a la muerte relacionada con COVID-19 en personas con asma o EPOC. Los mayores riesgos de muerte relacionada con COVID-19 observados pueden ser plausiblemente explicados por la falta de datos de la gravedad de la enfermedad.

Comentario

En marzo de 2020, al comienzo de la pandemia mundial de COVID-19, se planteó la hipótesis de que los CI ofrecían protección frente a la infección por SARS-CoV-2, o frente a las manifestaciones graves de COVID-19, a pesar de que estos medicamentos se asociaran previamente a un mayor riesgo de neumonía. La hipótesis se basó en parte en datos epidemiológicos iniciales y también en el hallazgo *in vitro* de la correlación del uso de CI con una menor expresión de los receptores ACE2 y TMPRSS2, que son los receptores de entrada utilizados por el SARS-CoV-2.

El estudio que nos ocupa fue diseñado específicamente para evaluar el papel de uso rutinario de CI en la mortalidad relacionada con COVID-19. Incluía dos cohortes de participantes: personas con asma y personas con EPOC. En ambas enfermedades, especialmente en el asma, están indicados los CI. En los datos analizados, la terapia regular con CI en el asma o en la EPOC no tenía ningún impacto, ni protector ni deletéreo, clínicamente relevante en lo que se refiere a mortalidad por COVID-19. En este estudio se incluyen datos de casi 1 millón de pacientes, lo que le convierte en el mayor estudio en la actualidad sobre el uso de CI en COVID-19 hasta la fecha. Ya que la evidencia sugiere que no hay ni un

beneficio demostrable, ni un daño claro asociado al uso de CI en estos pacientes, no hay datos que nos conduzcan a modificar sus tratamientos con CI durante la pandemia por SARS-CoV-2.

Es cierto que este estudio se basa en un gran número de pacientes, sin embargo, los autores reconocen que puede haber un sesgo en la calificación de la gravedad de acuerdo a la indicación de CI versus SABA como único tratamiento. Por otro lado, hay muchos estudios que reconocen que los pacientes con asma no estaban sobrerrepresentados en los pacientes con COVID-19 hospitalizados, ni se detectaba un aumento de mortalidad en estos pacientes en comparación con la población general, por lo que, en lo que se refiere al asma, lo importante siempre es mantener el control con el tratamiento preventivo que sea necesario.

ACTUALIZACIONES EN EL MANEJO Y EL TRATAMIENTO

Actualmente disponemos de dos guías para el tratamiento del asma ampliamente reconocidas y fundamentadas: la guías GEMA y GINA. Ambas son utilizadas por todos los médicos que tratan el asma en España, aunque su seguimiento no es siempre extremadamente riguroso[1,2].

El planteamiento inicial del tratamiento es de forma escalonada, con estrategias individualizadas según el grado de gravedad, donde se ascienden o descienden escalones en relación al control clínico y las exacerbaciones.

La gravedad cambia a lo largo del tiempo y se evalúa mientras el paciente recibe el tratamiento. Se clasificará según la necesidad de la terapia de mantenimiento que sea precisa para lograr el control de los síntomas y exacerbaciones.

Si el paciente está mal controlado, se debe modificar el tratamiento, teniendo siempre en cuenta las medidas no farmacológicas, los factores de riesgo modificables y la adherencia al tratamiento. Si, por el contrario, está controlado durante al menos 3 meses, el tratamiento de mantenimiento puede reducirse paso a paso hasta las necesidades mínimas para el control[3].

También es importante distinguir entre el control actual y el riesgo futuro, ya que se ha demostrado que estos dominios pueden responder de manera diferente al tratamiento[4].

Debemos seguir un plan acordado entre el médico y el paciente, donde los objetivos, el modo de lograr estos y las pautas para modificarlos estén claros.

Hay que tener en cuenta el tratamiento más efectivo, seguro, su coste y el acceso a la medicación por parte del paciente. También es importante tener en consideración la técnica del inhalador, las preferencias y la adherencia del paciente.

La evaluación periódica de estos es necesaria para determinar si se están cumpliendo sus objetivos, evitando la inercia terapéutica y sus determinantes[2]. Además, los pacientes deben recibir instrucción en el autocontrol y en la técnica de inhalación, incluyendo la monitorización de los síntomas y/o el flujo espiratorio máximo (PEF) y un plan de acción por escrito[4].

El asma leve intermitente o persistente son las dos formas clínicas más frecuentes[5], pero no debemos olvidar que, aunque sean formas aparentemente no graves, persiste en ambas su naturaleza inflamatoria y no se pueden subestimar.

MANEJO DEL ASMA LEVE

Intermitente (escalón 1)

Desde 2019, GINA recomienda no utilizar exclusivamente SABA para el tratamiento del asma en adultos y adolescentes. Para reducir el riesgo de exacerbaciones graves y controlar los síntomas, todos los adultos y adolescentes con asma deben recibir terapia con GCI de forma regular, o según sea necesario, en el asma leve para aliviar los síntomas[6]. El uso de estos exclusivamente aumenta el riesgo de muerte y de atención sanitaria urgente, incluso en pacientes con asma leve intermitente[7].

Se ha demostrado que el uso regular de SABA (2 a 4 veces al día durante 1 a 2 semanas) se asocia con una disminución de los receptores beta-2, pérdida de la respuesta broncodilatadora, aumento de la hiperactividad y aumento de la inflamación de las vías respiratorias[8]. Además, desde el punto de vista cognitivo y conductual, el inicio de la terapia SABA por sí sola hace que los pacientes la consideren su tratamiento principal, lo que

aumenta los problemas de adherencia para cualquier recomendación posterior de tomar GCI diarios.

Actualmente se recomienda utilizar, en el asma leve intermitente, una combinación de un GCI con un broncodilatador de acción rápida (formoterol o salbutamol), como terapia a demanda, demostrando ser más eficaz que SABA como único tratamiento para la prevención de las exacerbaciones, incluso en pacientes con un uso de SABA inferior o igual a dos veces por semana[9].

El tratamiento regular diario con GCI en dosis bajas es muy eficaz para reducir los síntomas incluso en el asma intermitente, aunque es frecuente la mala adherencia a estos, lo que provoca que los pacientes corran el peligro de utilizar SABA en monoterapia.

Los GCI concomitantes + SABA son preferibles solo si el GCI-formoterol no está disponible o no es asequible.

Según GEMA 5.2, podemos utilizar SABA inhalados exclusivamente a demanda cuando los síntomas diurnos son leves, ocasionales y sin síntomas nocturnos. Los pacientes deben estar asintomáticos entre episodios de crisis, con función pulmonar normal y sin exacerbaciones en el último año.

Persistente (escalón 2)

El tratamiento de elección es un GCI a dosis bajas[4,10]. Es la terapia de mantenimiento más eficaz para controlar síntomas cotidianos y reducir el riesgo de exacerbaciones.

Este escalón suele ser el inicial para la mayoría de las personas con asma persistente que no han recibido terapia previa. Para realizar este tratamiento escalonado del asma debemos conocer las diferentes dosis de cada principio activo de GCI (tabla 3).

En este escalón terapéutico, las guías dejan abierta la posibilidad de usar la combinación GCI-formoterol a demanda, por ser mejor estrategia que el tratamiento con SABA a demanda y no ser inferior en la prevención de las exacerbaciones en comparación al tratamiento con CI continuo,

Tabla 3. Equivalencia de glucocorticoides inhalados

	Dosis baja (µg/día)	Dosis media (µg/día)	Dosis alta (µg/día)
Dipropionato de beclometasona	200-500	501-1.000	1.001-2.000
Dipropionato de beclometasona de partículas extrafinas	100-200	201-400	> 400
Budesonida	200-400	401-800	801-1.600
Ciclesonida	80-160	161-320	320-1.280
Furoato de fluticasona	100	100	200
Propionato de fluticasona	100-250	251-500	501-1.000
Furoato de mometasona	100-200	201-400	401-800

Modificada de la referencia 2.

aunque es menos eficaz para mantener el control y aumentar la función pulmonar comparada con la dosis fija de GCI.

La guía GEMA 5.1 hace referencia a la posible indicación de las combinaciones de GCI a dosis bajas con LABA o SABA administrados a demanda en pacientes en los que fracasó una intervención educativa específica y que tienen baja adhesión terapéutica.

Otra alternativa a tener en cuenta son los antileucotrienos (ARLT)[11]. Podemos pensar en ellos como variante en los pacientes que no pueden o no desean recibir GCI, que no realizan correctamente la técnica de inhalación o que asocian rinitis alérgica.

No debemos olvidar que con los ARLT no se alcanza el mismo grado de control que con los GCI a dosis bajas[12].

Escalón 3

A este nivel de gravedad se ha demostrado que la asociación de GCI a dosis bajas más LABA disminuye los síntomas, mejora la función pulmonar, reduce a futuro el riesgo de exacerbaciones y, por lo tanto, el uso de medicación de rescate. Esta combinación es preferible administrarla en un mismo dispositivo[13].

Con la terapia MART, las combinaciones de budesonida/formoterol y beclometasona/formoterol pueden utilizarse tanto en tratamiento de mantenimiento como de rescate. Esto es debido a que el formoterol es un LABA de acción rápida, por lo que puede realizar la función de alivio al igual que SABA. Esta estrategia ha demostrado que reduce el número de exacerbaciones y aporta un mejor control del asma, con menor dosis final de GCI[14].

Se podría deducir que otras combinaciones de GCI con formoterol podrían ser eficaces en este sentido, aunque aún no aparece indicado en la ficha técnica.

Otras dos posibilidades que podríamos utilizar, teniendo en cuenta que han demostrado ser menos eficaces, serían:

- Aumentar la dosis de CI a dosis medias y medicación de rescate (SABA).
- Asociar los CI con dosis bajas a ARLT, con buen margen de seguridad.

El perfil del paciente debe evaluarse individualmente para decidir por una de las estrategias, debiéndose considerar sus preferencias, su estilo de vida y la adherencia al tratamiento.

Escalón 4

Existe consenso en ambas guías de referencia en que el tratamiento de elección a este nivel de gravedad sería la combinación de un GCI a dosis medias con un LABA[1,2].

Siempre y cuando el año previo nuestro paciente haya tenido menos de una exacerbación, la terapia MART ha demostrado que es más eficaz en la reducción de las exacerbaciones que la misma dosis de GCI y LABA en pauta fija, o incluso que dosis más altas de GCI[14].

Como en el escalón previo, también existe la posibilidad de asociar un GCI a dosis medias con un ARLT, aunque también es menos eficaz en el control de síntomas y en la reducción de exacerbaciones.

Si nuestros pacientes, con la terapia anteriormente descrita, continúan sin estar controlados, podemos valorar la triple terapia (TT). Esta incluiría GCI a dosis medias, un LABA y un LAMA (tiotropio o glicopirronio) en uno o varios dispositivos[15].

Actualmente, en este escalón, la TT es difícil de posicionar hasta que no se realicen más estudios científicos que la avalen de forma definitiva[16].

MANEJO DEL ASMA GRAVE Y EN SITUACIONES ESPECIALES

Manejo del asma grave

En el tratamiento de mantenimiento del asma grave destaca la incorporación de un nuevo LAMA, bromuro de glicopirronio, combinado en un solo inhalador con un LABA y un esteroide[1].

En el escalón 5, el tratamiento se basaba en aumentar la dosis de GCI hasta una dosis alta en combinación con un LABA. En pacientes que no estén bien controlados con la combinación de un GCI a dosis altas y un LABA, y que tengan un FEV_1/FVC posbroncodilatador ≤ 70 %, se establece que la adición de tiotropio (en diferentes inhaladores) o glicopirronio (en inhalador único) como tratamiento de mantenimiento ha demostrado mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones[15,16].

La azitromicina, administrada 3 días a la semana durante meses, puede tener un papel como tratamiento añadido en pacientes con asma grave independiente de su fenotipo[17]. Inicialmente había mayor evidencia de

su uso en asma no-T2, no eosinofílica y con exacerbaciones frecuentes, pero la evidencia se amplía también para el asma eosinofílica[17].

En el escalón 6, en aquellos pacientes cuya asma permanezca mal controlada y con exacerbaciones frecuentes, debe considerarse la adición de fármacos biológicos tras evaluación especializada y según el feno-endotipo del paciente[1]. Las guías hacen una revisión de los biológicos. En los casos de asma grave no controlada (AGNC) T2 alérgica, a partir de los 6 años se puede añadir el anticuerpo monoclonal anti-IgE (omalizumab) por vía subcutánea, ya que mejora los síntomas diarios y disminuye las exacerbaciones[18,19]. En pacientes con AGNC T2 eosinofílica, independientemente de la presencia de alergia, pueden utilizarse fármacos biológicos dirigidos frente a la vía de la interleuquina-5 (IL-5). En la actualidad se dispone de mepolizumab[20] y reslizumab[21], que son anticuerpos monoclonales anti-IL-5, y benralizumab[22], que va dirigido frente a la cadena a del receptor de la IL-5 (IL-5Ra). La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso de la dosis de 300 mg subcutánea cada 4 semanas de mepolizumab en la granulomatosis con poliangeítis (antigua vasculitis de Churg-Strauss), al lograr reducir las recidivas y el tratamiento de mantenimiento con corticoides orales[23].

Dupilumab, un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la cadena a del receptor de la IL-4 que bloquea los efectos de la IL-4 y la IL-13, está autorizado como tratamiento adicional en pacientes mayores de 12 años con AGNC T2, con eosinófilos y/o FENO elevados[24].

Manejo del asma en situaciones especiales

Aspergilosis broncopulmonar alérgica

Esta es una enfermedad T2 resultante de una reacción de hipersensibilidad frente al hongo *Aspergillus*, cuando este invade y coloniza la vía aérea[25]. Se produce una combinación de mecanismos de hipersensibilidad tipo I, III y IV[25]. Se caracteriza por asma, disnea, sibilancias, fiebre, malestar general y expectoración de color marrón o negro, con mala respuesta clínica al tratamiento habitual. Se detectan niveles elevados de IgE total, eosinófilos altos en sangre periférica, anticuerpos IgE frente al hongo y

anticuerpos precipitantes IgG frente al hongo. También se evidencian infiltrados en la radiografía de tórax, y pueden aparecer bronquiectasias, tapones mucoides, nódulos centrolobulares y opacidades de árbol en gemación en la tomografía axial computarizada (TAC)[26]. Los glucocorticoides constituyen su tratamiento, pero se aconseja añadir tratamiento antifúngico[27], pudiéndose asociar tratamientos biológicos si no se controla el asma, especialmente omalizumab[28].

Se han publicado casos aislados de tratamiento combinado de omalizumab con mepolizumab[29]. La evidencia con mepolizumab[30] y benralizumab[31] es limitada. Se han publicado algunos casos con tratamientos secuenciales por falta de respuesta al tratamiento biológico inicial[1].

Síndrome de solapamiento asma y EPOC

La GEMA da las claves para sospechar el diagnóstico de síndrome de solapamiento asma y EPOC en los pacientes con obstrucción crónica persistente, fumadores o exfumadores con diagnóstico de asma previa conocida en los que haya eosinofilia o una prueba de broncodilatación muy positiva[1]. El tratamiento inicial debe ser con una combinación de GCI y LABA[32].

Asma inducida por ejercicio

Debemos asegurarnos de que el asma inducida por el ejercicio no está relacionada con un mal control del asma, tratando con CI cuando hay un abuso de los SABA. Se recomienda evaluar el grado de control para determinar la necesidad de subir el escalón terapéutico en pacientes asmáticos conocidos que presentan asma inducida por ejercicio[1].

Asma y embarazo

En el tratamiento de mantenimiento del asma de la embarazada se recomienda utilizar los fármacos habitualmente empleados, LABA más GCI[1,33]. En el tratamiento de las exacerbaciones en las embarazadas deberán seguirse los mismos algoritmos que en las no embarazadas, asegurando una adecuada oxigenación ($SatO_2$ > 95 %) y monitorización del feto[33]. Un estudio realizado en mujeres embarazadas con asma en trata-

miento con omalizumab no constató un mayor riesgo de malformaciones congénitas[34]. No obstante, no se recomienda iniciar durante el embarazo por riesgo de anafilaxia.

Asma y COVID-19

La evidencia disponible muestra que padecer asma (no grave) o alergia no se asocia a una mayor probabilidad para desarrollar, cursar con mayor gravedad o fallecer por COVID-19[35,36]. Sin embargo, en el asma grave la información disponible es ambivalente, ya que algunas series constatan una mayor morbimortalidad, con más exacerbaciones, y otras no. Los pacientes con asma grave en tratamiento con fármacos biológicos no cursan con una mayor gravedad de la infección por SARS-CoV-2[37,38]. No existe evidencia que desaconseje la vacunación frente al virus en los pacientes con asma. Estaría contraindicada en pacientes con reacciones de anafilaxia previas a la vacuna o a alguno de sus componentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Comité Ejecutivo de la GEMA 5.1. Guía Española para el Manejo del Asma. 2021. [Citado el 8 de febrero de 2022]. Disponible en: www.gemasma.com.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2021. [Citado el 5 de octubre de 2021]. Disponible en: www.ginasthma.com.
3. Bateman ED, Jacques L, Goldfrad C, Atienza T, Mihaescu T, Duggan M. Asthma control can be maintained when fluticasone propionate/salmeterol in a single inhaler is stepped down. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(3):563-70.
4. Reddel HK, Belousova EG, Marks GB, Jenkins CR. Does continuous use of inhaled corticosteroids improve outcomes in mild asthma? A double-blind randomised controlled trial. Prim Care Respir J. 2008;17(1):39-45.
5. Dusser D, Montani D, Chanez P. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. Allergy. 2007;62(6):591-604.
6. Peters SP, Anthonisen N, Castro M, Holbrook JT, Irvin CG, Smith LJ, et al. ALA. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. N Engl J Med. 2007;356(20):2027-39.
7. Busse WW, Casale TB, Dykewicz MS, Meltzer EO, Bird SR, Hustad CM, et al. Efficacy of montelukast during the allergy season in patients with chronic asthma and seasonal aeroallergen sensitivity. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96(1):60-8.

8. Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD005307.
9. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. N Engl J Med. 2019;380(21):2020-30.
10. Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Jones PW, Cates C. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(4):CD003135.
11. Zeiger RS, Bird SR, Kaplan MS, Schatz M, Pearlman DS, Orav EJ, et al. Short-term and long-term asthma control in patients with mild persistent asthma receiving montelukast or fluticasone: a randomized controlled trial. Am J Med. 2005;118(6):649-57.
12. Price DB, Swern A, Tozzi CA, Philip G, Polos P. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. Allergy. 2006;61(6):737-42.
13. Barnes PJ, Nicolini G, Bizzi A, Spinola M, Singh D. Do inhaled corticosteroid/long-acting beta2-agonist fixed combinations provide superior clinical benefits compared with separate inhalers? A literature reappraisal. Allergy Asthma Proc. 2012;33(2):140-4.
14. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, Coleman CI, White CM, Lazarus SC, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting ?-agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: A systematic review and reta-analysis. JAMA. 2018;319(14):1485-96.
15. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two dimpactouble-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. Lancet. 2019;394(10210):1737-49.
16. Rogliani P, Ritondo BL, Calzetta L. Triple therapy in uncontrolled asthma: a network meta-analysis of Phase III studies. Eur Respir J. 2021;58(3):2004233
17. 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 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2017;390(10095):659-68.
18. Chipps BE, Lanier B, Milgrom H, Deschildre A, Hedlin G, Szefler SJ, et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: review of clinical trial and real-world experience. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(5):1431-44.
19. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(1):CD003559.
20. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, et al. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. Clin Ther. 2016;38(9):2058-70.
21. Murphy K, Jacobs J, Bjermer L, Fahrenholz JM, Shalit Y, Garin M, et al. Long-term safety and efficacy of reslizumab in patients with eosinophilic asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(6):1572-81.
22. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2016;388(10056):2128-41.
23. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. N engl J Med. 2017;376(20):1921-32.

24. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 2018;378(26):2486-96.
25. Moss RB. Pathophysiology and immunology of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Med Mycol. 2005;43(Suppl 1):S203-6.
26. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016;63(4):e1-e60.
27. Chishimba L, Niven RM, Cooley J, Denning DW. Voriconazole and posaconazole improve asthma severity in allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with fungal sensitization. J Asthma. 2012;49(4):423-33.
28. Li JX, Fan LCh, Li MH, Cao WJ, Xu JF. Beneficial effects of omalizumab therapy in allergic bronchopulmonary aspergilosis: a synthesis review of published literature. Respir Med. 2017;122:33-42.
29. Altman MC, Lenington J, Bronson S, Ayars AG. Combination omalizumab and mepolizumab therapy for refractory allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(4):1137-9.
30. Tolebeyan A, Mohammedi O, Vaezi Z, Animi A. Mepolizumab as posible treatment for allergic bronchopulmonary aspergilosis: a review of eight cases. Cureus. 12(8):e9684.
31. Matsuura H, Fujiwara K, Omori H, Onishi K, Kuribayashi K, Mitsumune S, et al. Successful Treatment with Benralizumab for Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis that Developed after Disastrous Heavy Rainfall in Western Japan. Intern Med. 2021;60(9):1443-50.
32. Louie S, Zeki AA, Schivo M, Chan AL, Yoneda KY, Avdalovic M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. Expert Rev Clin Pharmacol. 2013;6(2):197-219.
33. Bonham C, Patterson K, Strek M. Asthma Outcomes and Management During Pregnancy. Chest. 2018;152(2):515-27.
34. Namazy JA, Blais L, Andrews EB, Scheuerle AE, Cabana MD, Thorp JM, et al. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched conparator cohort. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(2):528-36.
35. Lovinsky-Desir S, Deshpande DR, De A, Murray L, Stingone JA, Chan A, et al. Asthma among hospitalized patients with COVID-19 and related outcomes. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(5):1027-1034.e4.
36. Chhiba KD, Patel GB, Vu THT, Chen MM, Guo A, Kudlaty E, et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(2):307-314.e4.
37. Hanon S, Brusselle G, Deschampheleire M, Louis R, Michils A, Peché R, et al. COVID-19 and biologics in severe asthma: data from the Belgian Severe Asthma Registry. Eur Respir J. 2020;56(6):2002857.
38. Rial MJ, Valverde M, Del Pozo V, González-Barcala FJ, Martínez-Rivera C, Muñoz X, et al. Clinical characteristics in 545 patients with severe asthma on biological treatment during the COVID-19 outbreak. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(1):487-489.e1.

PODCAST

ACCEDE AQUÍ
AL PODCAST

Patrocinado por:

0500011397 enero 2023