

## ACTUALITZACIÓ EN EL TRACTAMENT DE L'ASMA GREU EN ADULTS

Noé Garin Escrivà,<sup>1</sup> Gemma Garrido Alejos,<sup>1</sup> Astrid Crespo Lessmann.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Farmacèutic especialista en Farmàcia Hospitalària. Servei de Farmàcia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

<sup>2</sup> Pneumòloga. Servei de Pneumologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

### Resum

*L'asma és una patologia respiratòria crònica de caràcter inflamatori que cursa amb obstrucció variable i reversible del flux aeri amb una alta prevalença. El maneig individualitzat és imprescindible donada la variabilitat dels símptomes, els tipus de tractaments disponibles i l'impacte clínic de la malaltia. S'estableixen sis esglaons terapèutics en funció de la gravetat del pacient en els quals la teràpia farmacològica anirà acompanyada d'educació sanitària, control ambiental i tractament de les comorbiditats.*

*La base del tractament farmacològic són els corticoides inhalats en pauta fixa, que poden acompanyar-se d'altres fàrmacs inhalats o sistèmics segons la gravetat. A més, l'ús de broncodilatadors d'acció curta a demanda són necessaris segons els símptomes. Un dels problemes principals de la teràpia inhalada és la incorrecta utilització dels dispositius i la mala adherència al tractament, que suposen els principals reptes per als professionals sanitaris.*

*La valoració del control de l'asma es fa a través de l'avaluació de símptomes mitjançant qüestionaris, de les exacerbacions, dels ingressos i de la necessitat de corticoides sistèmics. Quan el pacient no es controla amb un tractament de manteniment dels esglaons més alts es parla d'asma greu no controlada. En aquests casos pot ser útil la determinació del fenotip, ja que per a pacients amb fenotip al·lèrgic o eosinofílic hi ha disponibles fàrmacs biològics: omalizumab per a l'asma al·lèrgica, i mepolizumab, reslizumab i benralizumab per a l'asma eosinofílica. Aquests fàrmacs requereixen el seguiment de l'atenció hospitalària, en coordinació estreta amb l'atenció primària per al control dels pacients.*

### Introducció

#### Definició, prevalença i impacte

L'asma és una síndrome que inclou diversos fenotips clínics amb manifestacions clíniques similars, tot i la seva diferent etiologia.<sup>1</sup> Per aquest motiu, és difícil treballar amb una definició única i precisa. Generalment, es podria definir com una malaltia respiratòria crònica de caràcter inflamatori en la qual intervenen diverses cèl·lules i mediadors, que es manifesta amb hiperresposta bronquial i obstrucció del flux aeri. Aquesta obstrucció, a diferència d'altres patologies respiratòries com la

malaltia pulmonar obstructiva crònica, és totalment o parcialment reversible, ja sigui de forma espontània o mitjançant l'ús de medicaments.<sup>1,2</sup>

S'estima que 300 milions de persones conviuen amb l'asma a tot el món.<sup>3</sup> La seva prevalença és variable als diferents països i oscil·la entre l'1 i el 16%.<sup>2-4</sup> A Espanya, el 4,9% de la població adulta i el 10% de la població pediàtrica pateixen asma.<sup>1,5</sup> Segons l'estudi *Global Burden of Disease*, a causa de l'asma es perden 13,8 milions d'anys de vida ajustats per discapacitat (DALYs, per les seves sigles en anglès) a l'any mundialment,<sup>2</sup> amb una mortalitat aproximada de 346.000 persones/any.<sup>6</sup>

## Síntomes, signes i diagnòstic

Els símptomes i signes clínics més comuns són les sibilàncies, la tos, la dispnea i l'opressió toràcica (síntomes i signes guia). La seva intensitat és variable, amb predomini nocturn o de matinal, i poden ser provocats per diversos desencadenants: infeccions, fum, exercici, al·lèrgens, factors emocionals, etc.<sup>1</sup>

Davant d'una sospita amb símptomes i signes compatibles amb asma, atesa la seva baixa especificitat, és necessari realitzar proves funcionals respiratòries objectives. En aquest context, és important saber que els símptomes i la funció pulmonar són fluctuants.<sup>1</sup>

L'**espirometria** és la prova d'elecció i permet definir la limitació del flux aeri mitjançant la mesura del volum expiratori forçat en el primer segon (VEF1) i la capacitat vital forçada (CVF). El quocient VEF1/CVF es troba per sota del 0,7 als pacients asmàtics, tot i que alguns poden mostrar resultats normals i requerir tests addicionals. La **prova de broncodilatació** mesura la reversibilitat de l'obstrucció al flux aeri mitjançant el canvi del VEF1 després de rebre 400 µg de salbutamol o equivalent. Es considera un canvi significatiu si el VEF1 augmenta  $\geq 12\%$  i  $\geq 200$  mL, cosa que és un criteri diagnòstic d'asma.<sup>1</sup> Altres proves d'interès són: l'índex de variabilitat diària, la prova de broncoconstricció, la mesura de la fracció d'òxid nítric exhalat, les proves d'al·lèrgia, l'anàlisi de sang, l'esput induït i la radiologia de tòrax i sins paranasals. En l'àmbit de l'atenció primària, les proves generalment disponibles són l'espirometria, amb prova de broncodilatació o sense, i l'índex de variabilitat diària.

## Tractament de l'asma

L'objectiu principal del tractament és aconseguir i mantenir el control de la malaltia al més aviat possible, a més de prevenir les exacerbacions i l'obstrucció crònica del flux aeri i reduir al màxim la mortalitat associada.<sup>1</sup> Es basa en l'educació sanitària, el control ambiental i el tractament farmacològic.

### Gravetat i control

La classificació de l'asma en l'adult inclou dos conceptes clau en relació amb el tractament, que són la gravetat i el control. La gravetat de l'asma reflecteix la intensitat de les anomalies fisiopatològiques i la resposta al tractament. Es determina en funció de les necessitats mínimes de tractament de manteniment requerides per controlar la malaltia, i es classifica en: intermitent, persistent lleu, persistent moderada i persistent greu (taula 1).

El control de l'asma es defineix com el grau en què les manifestacions estan absents o es redueixen al màxim per les intervencions terapèutiques i es compleixen els objectius terapèutics. El concepte de control inclou principalment els símptomes, les exacerbacions i la funció pulmonar<sup>1</sup>. Per valorar de forma estandarditzada el grau de control de l'asma s'han desenvolupat i validat qüestionaris adaptats al castellà, com ara el Test de control de l'asma (ACT) i el Qüestionari de control de l'asma (ACQ)<sup>7-9</sup>

## Esglaons terapèutics del tractament per a l'asma

Les guies de pràctica clínica estableixen una sèrie d'esglaons terapèutics en funció de la gravetat dels pacients. L'algorisme de tractament de la guia GEMA inclou sis esglaons (taula 1).

L'educació sanitària i el control ambiental són conceptes transversals en tots els esglaons. La primera té com a objectiu potenciar la deshabitació tabàquica, proporcionar conceptes bàsics sobre l'asma i el seu tractament, explorar les expectatives, pactar objectius comuns, facilitar l'autonomia del pacient i valorar els assoliments aconseguits.<sup>1</sup> El control ambiental serà especialment útil en pacients al·lèrgics, i pot incloure intervencions variades per evitar disminuir els nivells d'exposició a l'al·lèrgen concret. L'efectivitat d'aquestes intervencions és major quan es fan de forma combinada respecte a actuacions aïllades.<sup>1,10</sup>

En l'àmbit farmacològic, exceptuant el primer esglaó (on el tractament d'elecció són els broncodilatadors d'acció curta de rescat) el tractament principal de manteniment és el corticoide inhalat, atès el caràcter inflamatori de la malaltia i el benefici clínic observat a l'evidència disponible. En avançar els esglaons s'afegeixen altres fàrmacs (agonistes beta-2-adrenèrgic d'acció llarga, bromur de tiotropi, montelukast, teofil·lina) i/o s'augmenten les dosis del corticoide inhalat. Els esglaons tenen tractaments alternatius que permeten individualitzar la teràpia i en casos greus (esglaons 5 o 6) poden incorporar fàrmacs biològics, corticoides sistèmics o la termoplàstia com a opcions a considerar de forma individualitzada. A més, en tots els esglaons poden ser necessaris els beta-agonistes d'acció curta a demanda, que a partir del tercer esglaó es poden substituir per un corticoide inhalat amb formoterol, en alguns casos (estratègia MART).

Si l'asma ha estat controlada durant almenys 3-6 mesos es podria considerar reduir el tractament de manteniment.<sup>1,11</sup> Hi ha disponible un sistema de puntuació senzill, basat en variables clíniques i funcionals, per establir el risc de pèrdua del control després de la reducció.<sup>12</sup>

Els corticoides inhalats disponibles són beclometasona, budesonida, ciclesonida, fluticasona i mometasona. Segons la dosi de cada fàrmac es defineix un rang de dosi baixa, mitjana i alta, que es relacionen amb els diferents esglaons terapèutics. A més, és important conèixer la seva equipotència en cas d'intercanvi terapèutic (taula 2). Les reaccions adverses locals més freqüents són la candidiasi orofaríngia i la disfonia. També s'ha descrit una relació entre l'ús de corticoides inhalats i un augment del risc de pneumònia.<sup>13</sup>

Existeixen grups de població amb característiques especials en relació amb el tractament de l'asma. En l'embaràs, s'ha de tenir en compte que pràcticament tots els medicaments travessen la placenta. No obstant això, l'ús adequat dels corticoides inhalats, els agonistes beta-2-adrenèrgics inhalats i el montelukast no s'associa a un augment d'anomalies fetals i els beneficis superen els inconvenients potencials associats al tractament en la majoria de casos.<sup>1</sup> L'ús de corticoides orals, en canvi, s'ha associat a efectes teratògens. D'altra banda, existeix un grup de pacients asmàtics que presenten obstrucció de les vies aèries baixes en realitzar un exercici físic intens. L'ús de beta-agonistes d'acció curta inhalats deu minuts abans de realitzar l'exercici esdevé el tractament d'elecció, ja que prevé o disminueix la intensitat d'aquests símptomes.

**Taula 1. Classificació de la gravetat i esglaons de tractament de l'asma en adults<sup>1</sup>**

		baixar* ← Esglaons terapèutics → pujar**					
		1	2	3	4	5	6
Gravetat		Intermitent	Persistent lleu	Persistent moderada		Persistent greu	
Medicaments de manteniment	D'elecció	-	CI a dosis baixes	CI a dosis baixes + LABA	CI a dosis mitjanes + LABA	CI a dosis altes + LABA	CI a dosis altes + LABA + TIO o montelukast o teofil·lina
	Altres opcions	-	Montelukast	CI a dosis mitjanes	-	Si mal control afegiu-hi: -TIO i/o -montelukast i/o -teofil·lina	Si persisteix mal control considereu: -termoplàstia i/o -triamcinolona IM o CO
A demanda		SABA		SABA o CI a dosis baixes + formoterol#			
Educació, control ambiental i tractament de la rinitis i altres comorbiditats							
Considerar immunoteràpia amb al·lèrgens							

\*Si l'asma ha estat controlada durant almenys tres mesos, el tractament de manteniment es pot baixar progressivament fins a l'esglaó mínim necessari.

\*\*Abans de pujar el tractament de manteniment per manca de control s'ha de comprovar l'adherència i la tècnica d'inhalació.

#La combinació de CI a dosis baixes i formoterol es pot fer servir com a tractament de manteniment i a demanda (estratègia MART).

CO: corticoide oral; CI: corticoide inhalat; IM: intramuscular; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic d'acció llarga; SABA: agonista beta-2-adrenèrgic d'acció curta; TIO: bromur de tiotropi.

**Taula 2. Dosis equipotents dels corticoides inhalats<sup>1</sup>**

	Dosi baixa (µg/dia)	Dosi intermèdia (µg/dia)	Dosi alta (µg/dia)
Beclometasona dipropionat	200-500	501-1.000	1.001-2.000
Beclometasona extrafina*	100-200	201-400	> 400
Budesonida	200-400	401-800	801-1.600
Ciclesonida	80-160	161-320	321-1.280
Fluticasona furoat	-	92	184
Fluticasona propionat	100-250	251-500	501-1.000
Mometasona furoat	100-200	201-400	401-800

\*La beclometasona extrafina presenta un efecte més potent que la beclometasona dipropionat.

**Taula 3. Posologia i via d'administració dels medicaments biològics per al tractament de l'asma<sup>28-32</sup>**

	Omalizumab	Mepolizumab	Reslizumab	Benralizumab
Mecanisme d'acció	Anti-IgE	Anti-IL5	Anti-IL5	Antireceptor de l'IL5
Posologia	Segons concentració basal d'IgE i pes. Dosi: 150-600 mg Freqüència: 2-4 set. (vegeu la <a href="#">fitxa tècnica</a> )	100 mg/4 set.	3 mg/kg/4 set. ajustat a vials sencers (25 i 100 mg) (vegeu la <a href="#">fitxa tècnica</a> )	30 mg/4 set. x3 dosis seguit de 30 mg/8 set.
Via d'administració	SC	SC	IV (20-50 min; filtre: 0,2 µm)	SC
Autoadministració	Possible a partir de la quarta dosi*	En pacients entrenats*	No disponible	En pacients entrenats*
Pediatria	≥ 6 anys	≥ 6 anys	-	-
Edat avançada	No es recomana ajustar la dosi	No es recomana ajustar la dosi	No es recomana ajustar la dosi	No es recomana ajustar la dosi
Embaràs	Considerar si és clínicament necessari	Valorar el benefici per a la mare i el risc per al fetus	Evitar el seu ús	Valorar el benefici per a la mare i el risc per al fetus
Lactància	Considerar si és clínicament necessari	Decidir seguir o parar el tractament	Evitar els primers dies de la lactància	Decidir seguir o parar el tractament
Insuficiència renal	No requereix ajustar la dosi	No requereix ajustar la dosi	No requereix ajustar la dosi	No requereix ajustar la dosi
Insuficiència hepàtica	No requereix ajustar la dosi	No requereix ajustar la dosi	No requereix ajustar la dosi	No requereix ajustar la dosi
Altres indicacions aprovades	Urticària crònica espontània	Granulomatosi eosinofílica amb poliangitis (aprovada només a Estats Units)	-	-

\*Pacients sense antecedents d'anafilaxi.

IgE: immunoglobulina E; IL5: interleucina 5; IV: intravenosa; SC: subcutània; set.: setmanes.

## Dispositius d'inhalació en l'asma

El pilar del tractament de l'asma són els fàrmacs per via inhalatòria. Actualment, existeixen diversos dispositius d'inhalació i cadascun d'ells presenta instruccions específiques quant a la preparació i la tècnica d'inhalació. Hi ha disponibles els inhaladors de cartutx pressuritzat, els inhaladors de boira fina, els inhaladors de pols seca i els nebulitzadors, a més de les cambres d'inhalació, les quals s'acoblen als inhaladors de cartutx pressuritzat i als de boira fina per facilitar la presa de la medicació.<sup>1,14</sup>

El principal inconvenient de la via inhalatòria és l'ús incorrecte dels dispositius d'administració, que s'ha relacionat amb un control subòptim de la malaltia i un increment de les visites a urgències.<sup>15</sup> Una revisió recent conclou que l'administració només és correcta en un terç dels pacients, sense trobar diferències al llarg del temps avaluat.<sup>16</sup> Així mateix, l'adherència als corticoides inhalats es relaciona amb una reducció de les exacerbacions asmàtiques.<sup>17</sup> Segons dades provinents del Registre de prestació farmacèutica del CatSalut, l'any 2017 es van dispensar un 63% de totes les receptes prescrites d'inhaladors (agonistes de receptors adrenèrgics, corticoides, anticolinèrgics i les seves combinacions).<sup>14</sup>

Per aquestes raons, la selecció individualitzada d'un dispositiu inhalador, la formació en la tècnica d'inhalació i el seguiment continuat de l'ús són factors essencials. La formació ha d'incloure instruccions específiques (verbals i escrites), una demostració pràctica i confirmar que el pacient ha entès les indicacions. També és d'utilitat informar el pacient dels errors habituals quan s'utilitza un inhalador.<sup>18</sup> A més, periòdicament s'ha de recordar als pacients la tècnica d'inhalació, demanar que en facin una demostració i corregir els possibles errors.

Per tant, abans de fer un canvi en el tractament farmacològic s'han de comprovar l'adherència, la tècnica d'inhalació i l'adequació del dispositiu inhalador. El *Test d'adhesió als inhaladors (TAI)* permet identificar els pacients no adherents i establir el nivell d'adherència, així com orientar el tipus d'incompliment.<sup>19</sup> Hi ha disponibles diversos recursos web d'interès sobre dispositius inhaladors (vegeu la taula 3 sobre *Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia pulmonar obstructiva crònica*). Per exemple, al Canal Medicaments i Farmàcia del Departament de Salut hi ha disponibles *fitxes* dirigides a pacients per als diferents dispositius amb consells específics.

# L'asma greu no controlada

## Definició i avaluació

Es defineix asma greu com "aquell cas d'asma que requereix tractament amb dosis elevades de corticoides inhalats, més una segona medicació controladora i/o l'ús de corticoides sistèmics per prevenir la pèrdua de control de la malaltia, o que es manté sense controlar tot i l'ús d'aquest tractament".<sup>20</sup> La guia GEMA considera mal control si es donen un o més dels punts següents:<sup>1</sup>

- Una puntuació en l'ACT < 20 o en l'ACQ > 1,5.
- ≥ 2 exacerbacions greus o haver rebut ≥ 2 cicles de corticoides orals de ≥ 3 dies cadascun durant l'últim any.
- ≥ 1 hospitalització per exacerbació greu durant l'últim any.
- Limitació crònica del flux aeri (VEF1/CVF < 70% o VEF1 < 80% postbroncodilatador), però que reverteix després d'un cicle de corticoides orals (30 mg/dia durant dues setmanes).

La prevalença de l'asma greu no controlada (AGNC) al nostre entorn és del 3,9% dels asmàtics. El terme engloba l'asma difícil de tractar per baixa adherència, comorbiditats, agreujants o exposició a desencadenants i l'asma refractària al tractament.

És important un abordatge diagnòstic sistemàtic per assegurar que s'han considerat tots els aspectes rellevants de l'AGNC. Aquesta valoració s'ha de fer en el context de les unitats de referència, per professionals amb experiència clínica, mitjançant visites de seguiment durant un temps no inferior a sis mesos<sup>20</sup>.

## Fenotips de l'asma

Diversos estudis han intentat caracteritzar els casos d'asma en fenotips segons dades demogràfiques, clíniques i/o patofisiològiques<sup>21-23</sup>. A la pràctica, aquests fenotips són útils en la selecció de tractaments dirigits en pacients amb AGNC. Se n'han identificat quatre: al·lèrgic, eosinofílic d'inici tardà, neutrofilic d'inici tardà i asma amb obesitat.<sup>1</sup>

- **Asma al·lèrgica** (40-50% casos): d'inici freqüent a la infància. Associada a èczema, rinitis i altres al·lèrgies. En general, té bona resposta als corticoides inhalats.
- **Asma eosinofílica d'inici tardà** (25% casos): amb antecedents d'infeccions respiratòries, sinusitis crònica o poliposi nasal. Un subgrup de pacients té intolerància als AINE. Clínica intensa amb exacerbacions freqüents.
- **Asma neutrofilica d'inici tardà**: obstrucció crònica del flux aeri amb un menor VEF1 i major atrapament. Amb freqüència, historial de tabaquisme.
- **Asma amb obesitat**: sol aparèixer a la cinquena dècada de la vida i és més freqüent en dones. L'eosinofília no apareix a tots els pacients.

Els fenotips al·lèrgic i eosinofílic disposen de tractament amb fàrmacs biològics en l'AGNC.

## Anticossos monoclonals per al tractament de l'asma<sup>24</sup>

Omalizumab, mepolizumab, reslizumab i benralizumab són anticossos monoclonals indicats en el tractament de l'AGNC refractària en pacients adults (i alguns en pediatria), afegits a la teràpia de base. Omalizumab antagonitza la immunoglobulina E (IgE) i està indicat en el fenotip al·lèrgic, mentre que mepolizumab, reslizumab i benralizumab interfereixen en la via de la interleucina 5 (IL5) i estan indicats en el fenotip eosinofílic (taula 3). Omalizumab és el que disposa de més experiència d'ús.

En pacients greus i amb antecedents d'exacerbacions, els biològics han demostrat reduir la taxa anual d'exacerbacions entre un 31% i un 59% respecte a placebo<sup>24</sup>. A més, mepolizumab i benralizumab disposen d'assaigs addicionals dissenyats per avaluar la reducció de dosi dels corticoides orals de manteniment. En pacients greus en tractament diari amb corticoides orals, han demostrat reduir la seva dosi un 50% en 24 setmanes (mepolizumab) o en 28 setmanes (benralizumab) respecte a placebo. Tenint en compte els resultats dels estudis i l'elevat impacte pressupostari dels anticossos monoclonals per a l'asma, els pacients candidats a aquest tractament serien aquells casos greus amb asma al·lèrgica (omalizumab) o eosinofílica (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) no controlats amb el tractament convencional.

Les reaccions adverses molt freqüents i freqüents enregistrades en la fitxa tècnica són cefalea, dolor abdominal superior (en nens), pirèxia (en nens) i reaccions en el lloc d'injecció per a omalizumab; infeccions del tracte respiratori inferior i del tracte urinari, faringitis, reaccions d'hipersensibilitat, cefalea, congestió nasal, dolor en la zona superior de l'abdomen, èczema, dolor d'esquena, reaccions relacionades amb l'administració, reaccions locals en el lloc d'injecció i pirèxia per a mepolizumab; elevació de la creatina-fosfocinasa a la sang per a reslizumab; i faringitis, reaccions d'hipersensibilitat, cefalea, febre i reaccions en el lloc d'injecció per a benralizumab.

L'ús de teràpies biològiques s'associa amb el risc potencial de desenvolupar anticossos antimedicament. Fins ara, no s'han observat problemes d'eficàcia o de seguretat per aquest motiu amb els anticossos monoclonals per a l'asma.

L'evidència disponible sobre el canvi de medicament biològic en l'AGNC és molt limitada per a pacients en tractament amb omalizumab que passen a rebre un fàrmac anti-IL5 i nul·la per a canvis entre medicaments anti-IL5. La informació disponible prové d'un únic assaig clínic en el qual es va observar una millora del control de l'asma en pacients amb AGNC eosinofílica prèviament tractats amb omalizumab que van passar a rebre mepolizumab. Aquests resultats són de difícil interpretació per les pròpies limitacions del disseny de l'estudi i les característiques basals dels pacients inclosos.

## Noves dianes en el tractament de l'asma

Hi ha diversos medicaments per al tractament de l'asma que encara no estan comercialitzats o es troben en desenvolupament.<sup>25</sup>

Dupilumab és un anticòs monoclonal que inhibeix la senyalització de l'IL4 i de l'IL13. Està indicat en el tractament de l'AGNC amb inflamació de tipus 2, caracteritzada per eosinofília i/o elevació de la fracció exhalada d'òxid nítric i en el tractament de la dermatitis atòpica.<sup>26</sup> Actualment, la indicació d'asma està pendent de la decisió de preu i finançament a Espanya.

D'altra banda, s'està estudiant una nova classe de medicaments orals que antagonitzen el receptor de la prostaglandina D2. El principi actiu en fase d'assaig més avançada és fevipirant.<sup>27</sup> Altres noves vies d'acció en estudi són els antagonistes de la limfopoetina estromal tímica, com ara tezepelumab, els antagonistes del receptor KIT dels mastòcits, com per exemple l'imatinib, i els DNA enzims específics per al factor de transcripció GATA3.<sup>25</sup>

## Punts clau

- L'asma greu no controlada (AGNC) es defineix com la malaltia que persisteix mal controlada, tot i rebre tractament amb una combinació d'un corticoide inhalat a dosis elevades i un LABA durant l'últim any, o amb corticoides orals durant almenys sis mesos del mateix període.
- Existeixen quatre fenotips d'interès en l'AGNC: al·lèrgic, eosinofílic d'inici tardà, neutrofilic d'inici tardà i l'associat amb l'obesitat. En els dos primers fenotips es pot considerar afegir anticossos monoclonals al tractament de manteniment.
- Omalizumab, mepolizumab, reslizumab i benralizumab són anticossos monoclonals humanitzats indicats en el tractament addicional de l'AGNC refractària en pacients adults. Omalizumab està indicat en el fenotip al·lèrgic i mepolizumab, reslizumab i benralizumab en el fenotip eosinofílic.
- Els quatre anticossos monoclonals disponibles han mostrat reduir les exacerbacions respecte a placebo en pacients greus amb antecedents d'exacerbacions. Existeix poca informació respecte a l'intercanvi de tractament entre els diferents biològics.



# Bibliografia

1. Comitè Executiu GEMA. GEMA4.4. Guia espanyola para el manejo del asma Comité Ejecutivo de la GEMA. Madrid. 2019. ISBN: 978-84-17372-51-4.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. Disponible a: [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com).
3. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004 May;59(5):469-78.
4. Lai CKW, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009;64(6):476-83.
5. Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, Fernández-Fau L, Villasante C. Epidemiological study of chronic obstructive pulmonary disease in Spain (IBERPOC): Prevalence of chronic respiratory symptoms and airflow limitation. *Arch Bronconeumol*. 1999;35(4):159-66.
6. Lozano R, Naghavi M, Lim SS, Ahn MPH SY, Alvarado MB, Andrews MPH KG, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2095-128.
7. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jan;113(1):59-65.
8. Vega JM, Badia X, Badiola C, López-Viña A, Olaguibel JM, Picado C, et al. Validation of the Spanish version of the asthma control test (ACT). *J Asthma*. 2007;44(10):867-72.
9. Picado C, Badiola C, Perulero N, Sastre J, Olaguibel JM, López Viña A, et al. Validation of the spanish version of the asthma control questionnaire. *Clin Ther*. 2008;30(10):1918-31.
10. Leas BF, D'Anci KE, Apter AJ, Bryant-Stephens T, Lynch MP, Kaczmarek JL, et al. Effectiveness of indoor allergen reduction in asthma management: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1854-69.
11. Martínez-Moragón E, Delgado J, Mogrovejo S, Fernández-Sánchez T, Jesús JL, Ángel MOM, et al. Factores que condicionan la pérdida de control al reducir escalones terapéuticos en el tratamiento del asma moderada-grave en la práctica clínica habitual: estudio español multicéntrico. *Rev Clin Esp*. 2019 Jul 23. pii: S0014-2565(19)30150-X. doi: 10.1016/.
12. Pérez de Llano L, García-Rivero JL, Urrutia I, Martínez-Moragón E, Ramos J, Cebollero P, et al. A Simple Score for Future Risk Prediction in Patients with Controlled Asthma Who Undergo a Guidelines-Based Step-Down Strategy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Apr;7(4):1214-1221.e3.
13. Qian CJ, Coulombe J, Suissa S, Ernst P. Pneumonia risk in asthma patients using inhaled corticosteroids: a quasi-cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Sep;83(9):2077-86.
14. CatSalut. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia pulmonar obstructiva crònica. Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Àrea del Medicament. 2018.
15. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med*. 2011;105(6):930-8.
16. Sanchis J, Gich I, Pedersen S. Systematic Review of Errors in Inhaler Use Has Patient Technique Improved Over Time? *Chest*. 2016;150(2):394-406.
17. Williams LK, Peterson EL, Wells K, Ahmedani BK, Kumar R, Burchard EG, et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Dec;128(6):1185-1191.e2.
18. Robert Sabatè L, Massanés González M. Errors de medicació amb els inhaladors. Un problema freqüent en el control de les malalties respiratòries. *Butlletí de prevenció d'errors de medicació de Catalunya*. 2017;15(2).
19. Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Cosío BG, Entrenas LM, Pérez de Llano L, et al. Validation of the "Test of the Adherence to Inhalers" (TAI) for Asthma and COPD Patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2016;29(2):142-52.
20. 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):235-246.
21. Siroux V, Basagaña X, Boudier A, Pin I, Garcia-Aymerich J, Vesin A, et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur Respir J*. 2011 Aug;38(2):310-7.
22. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Gerald Teague W, 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 Feb 15;181(4):315-323.
23. 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.
24. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Omalizumab, mepolizumab, reslizumab i benralizumab per al tractament de l'asma greu no controlada en pacients adults. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.
25. Corren J. New Targeted Therapies for Uncontrolled Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 May;7(5):1394-403.
26. Fitxa tècnica de Dupixent® (dupilumab). Sanofi-Aventis Group. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); juny 2019.
27. Kao CC, Parulekar AD. Spotlight on fempiprant and its potential in the treatment of asthma: evidence to date. *J Asthma Allergy*. Dove Press; 2019 Jan; Volume 12:1-5.
28. Fitxa tècnica de Xolair® (omalizumab). Novartis Europharm Limited. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2018.
29. Fitxa tècnica de Nucala® (mepolizumab). Glaxosmithkline Trading Services Ltd. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2018.
30. Fitxa tècnica de Cinquaero® (reslizumab). Teva Pharmaceuticals Ltd. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2018.
31. Fitxa tècnica de Fasenera® (benralizumab). AstraZeneca AB. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2018.
32. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Xolair® (omalizumab). London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); novembre 2005.

Data de redacció: **Agost 2019**

En el pròxim número: **Permetrina, ivermectina... Quin és el tractament d'elecció de la sarna? Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya**

**Direcció:** Marta Chandre

**Subdirecció:** Joaquín Delgado

**Coordinació editorial:** CedimCat

**Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica:** Pilar López Calahorra

**Comitè científic:** Jordi Camarasa, Laura Diego, Núria Escoda, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrdejós, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Diego Mena, Eva Martínez, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Laura Villamarín, Noemí Villén

**Secretaria Tècnica:** Ester Saperas

**Suport tècnic:** CedimCat

**ISSN:** 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a:

**Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica**  
**Gerència de Prestacions Farmacèutiques i Accés al Medicament**  
Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>  
<http://medicaments.gencat.cat/ca/>

