

## ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DEL ASMA GRAVE EN ADULTOS

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

<sup>1</sup> Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

<sup>2</sup> Neumóloga. Servicio de Neumología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

### Resumen

*El asma es una patología respiratoria crónica de carácter inflamatorio que cursa con obstrucción variable y reversible del flujo aéreo y que presenta una alta prevalencia. El manejo individualizado es imprescindible dada la variabilidad de los síntomas, tipo de tratamientos disponibles e impacto clínico de la enfermedad. Se establecen seis escalones terapéuticos en función de la gravedad del paciente en los que la terapia farmacológica irá acompañada de educación sanitaria, control ambiental y tratamiento de las comorbilidades.*

*La base del tratamiento farmacológico son los corticoides inhalados en pauta fija, que pueden acompañarse de otros fármacos inhalados o sistémicos según la gravedad. Además, el uso de broncodilatadores de acción corta a demanda es necesario según la sintomatología. Los principales problemas de la terapia inhalada son la incorrecta utilización de los dispositivos y la mala adherencia al tratamiento, lo que supone el principal reto para los profesionales sanitarios.*

*La valoración del control del asma se hace a través de la evaluación de síntomas mediante cuestionarios, de las exacerbaciones, de los ingresos y de la necesidad de corticoides sistémicos. Cuando la patología no se controla con el tratamiento de mantenimiento de los escalones más altos se habla de asma grave no controlado. En estos casos puede ser útil la determinación del fenotipo, ya que para pacientes con fenotipos alérgicos o eosinofílicos hay disponibles fármacos biológicos: omalizumab para el asma alérgica y mepolizumab, reslizumab y benralizumab para el asma eosinofílica. Estos fármacos requieren el seguimiento desde atención hospitalaria, en estrecha coordinación con la atención primaria para el control de los pacientes.*

### Introducción

#### Definición, prevalencia e impacto

El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos con manifestaciones clínicas similares, a pesar de su diferente etiología<sup>1</sup>. Por este motivo es difícil trabajar con una definición única y precisa. A nivel general se podría definir como una enfermedad respiratoria crónica de carácter inflamatorio en la que intervienen diversas células y mediadores, que se manifiesta con hiperrespuesta bronquial y obstrucción del flujo aéreo. Esta obstrucción, a diferencia de otras patologías respiratorias como

la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, es total o parcialmente reversible ya sea de forma espontánea o mediante el uso de medicamentos.<sup>1,2</sup>

Se estima que 300 millones de personas conviven con el asma en todo el mundo.<sup>3</sup> Su prevalencia en los diferentes países es variable y oscila entre el 1 y el 16%.<sup>2-4</sup> En España, el 4,9% de la población adulta y el 10% de la población pediátrica sufren asma.<sup>1,5</sup> Según el estudio *Global Burden of Disease*, a causa del asma se pierden 13,8 millones de años de vida ajustados por discapacidad (DALYs) anualmente a nivel mundial<sup>2</sup>, con una mortalidad aproximada 346.000 personas/año.<sup>6</sup>

## Síntomas, signos y diagnóstico

Los síntomas y signos clínicos más comunes son las sibilancias, la tos, la disnea y la opresión torácica (síntomas y signos guía). Su intensidad es variable, con predominio nocturno o de madrugada, y pueden ser provocados por diversos desencadenantes: infecciones, humo, ejercicio, alérgenos, factores emocionales, etc.<sup>1</sup>

Ante una sospecha con síntomas y signos compatibles con asma, debido a su baja especificidad, es necesario realizar pruebas funcionales respiratorias objetivas. En este contexto, es importante saber que los síntomas y la función pulmonar son fluctuantes.<sup>1</sup>

La **espirometría** es la prueba de elección y permite definir la limitación del flujo aéreo mediante la medida del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y la capacidad vital forzada (CVF). El cociente VEF1/CVF se encuentra por debajo del 0,7 en los pacientes asmáticos, a pesar de que algunos pueden mostrar resultados normales y requerir tests adicionales. La **prueba de broncodilatación** mide la reversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo mediante el cambio del VEF1 después de recibir 400 µg de salbutamol o equivalente. Se considera un cambio significativo si el VEF1 aumenta  $\geq 12\%$  y  $\geq 200$  mL, lo que es un criterio diagnóstico de asma.<sup>1</sup> Otras pruebas de interés son: el índice de variabilidad diaria, la prueba de broncoconstricción, la medida de la fracción de óxido nítrico exhalado, las pruebas de alergia, el análisis de sangre, el esputo inducido, la radiología de tórax y senos paranasales. A nivel de atención primaria, las pruebas generalmente disponibles son la espirometría, con o sin prueba de broncodilatación y el índice de variabilidad diaria.

## Tratamiento del asma

El objetivo principal del tratamiento es conseguir y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones así como la obstrucción crónica del flujo aéreo y reducir al **máximo la mortalidad asociada**.<sup>1</sup> Se basa en la educación sanitaria, el control ambiental y el tratamiento farmacológico.

### Gravedad y control

La clasificación del asma en el adulto incluye dos conceptos clave en relación al tratamiento, que son la gravedad y el control. La gravedad del asma refleja la intensidad de las anomalías fisiopatológicas y la respuesta al tratamiento. Se determina en función de las necesidades mínimas de tratamiento de mantenimiento requeridas para controlar la enfermedad, y se clasifica en: intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave (Tabla 1).

El control del asma se define como el grado en que las manifestaciones están ausentes o se reducen al máximo por las intervenciones terapéuticas y se cumplen los objetivos terapéuticos. El concepto de control incluye principalmente los síntomas, las exacerbaciones y la función pulmonar.<sup>1</sup> Para valorar de forma estandarizada el grado de control del asma se han desarrollado y validado cuestionarios adaptados al castellano, como el Test de Control del Asma (ACT) y el Cuestionario de Control del Asma (ACQ)<sup>7-9</sup>

## Escalón terapéutico del tratamiento para el asma

Las guías de práctica clínica establecen una serie de escalones terapéuticos en función de la gravedad de los pacientes. El algoritmo de tratamiento de la guía GEMA incluye seis escalones (tabla 1).

La educación sanitaria y el control ambiental son conceptos transversales en todos los escalones. La primera tiene como objetivo potenciar la deshabituación tabáquica, proporcionar conceptos básicos sobre el asma y su tratamiento, explorar las expectativas, pactar objetivos comunes, facilitar la autonomía del paciente y valorar los logros conseguidos.<sup>1</sup> El control ambiental será especialmente útil en pacientes alérgicos, y puede incluir intervenciones variadas para evitar disminuir los niveles de exposición al alérgeno concreto. La efectividad de estas intervenciones es mayor cuando se hacen de forma combinada respecto a actuaciones aisladas.<sup>1,10</sup>

A nivel farmacológico, exceptuando el primer escalón (donde el tratamiento de elección son los broncodilatadores de acción corta de rescate) el tratamiento principal de mantenimiento es el corticoide inhalado, dado el carácter inflamatorio de la enfermedad y el beneficio clínico observado en la evidencia disponible. Al avanzar en los escalones se añaden otros fármacos (agonistas beta-2-adrenérgico de acción larga, bromuro de tiotropio, montelukast, teofilina) y/o se aumentan las dosis del corticoide inhalado. Los escalones tienen tratamientos alternativos que permiten individualizar la terapia y en casos graves (escalones 5 o 6) pueden incorporar fármacos biológicos, corticoides sistémicos o la termoplastia como opciones a considerar de forma individualizada. Además, en todos los escalones pueden ser necesarios los beta-agonistas de acción corta a demanda, que a partir del tercer escalón se pueden sustituir por un corticoide inhalado con formoterol en algunos casos (estrategia MART).

Si el asma ha sido controlada durante al menos 3-6 meses se podría considerar reducir el tratamiento de mantenimiento.<sup>1,11</sup> Hay disponible un sistema de puntuación sencillo, basado en variables clínicas y funcionales, para establecer el riesgo de pérdida del control después de la reducción.<sup>12</sup>

Los corticoides inhalados disponibles son beclometasona, budesonida, ciclesonida, fluticasona y mometasona. Según la dosis de cada fármaco se define un rango de dosis baja, media y alta, que se relacionan con los diferentes escalones terapéuticos. Además es importante conocer su equipotencia en casos de intercambio terapéutico (Tabla 2). Las reacciones adversas más frecuentes son la candidiasis orofaríngea y la disfonía. También se ha descrito una relación entre el uso de corticoides inhalados y un aumento del riesgo de neumonía.<sup>13</sup>

Existen grupos de población con características especiales en relación al tratamiento del asma. En el embarazo, se ha de tener en cuenta que prácticamente todos los medicamentos atraviesan la placenta. Sin embargo, el uso adecuado de los corticoides inhalados, los agonistas beta-2-adrenérgicos inhalados y el montelukast no se asocian a un aumento de anomalías fetales y los beneficios superan los potenciales riesgos asociados al tratamiento en la mayoría de casos.<sup>1</sup> El uso de corticoides orales, en cambio, se ha asociado a efectos teratógenos. Por otro lado, existe un grupo de pacientes asmáticos que presentan obstrucción de las vías aéreas bajas al realizar un ejercicio físico intenso. El uso de beta-agonistas de acción corta inhalados diez minutos

**Tabla 1. Clasificación de la gravedad y escalones de tratamiento del asma en adultos<sup>1</sup>**

		bajar* ← Escalones terapéuticos → subir**					
		1	2	3	4	5	6
Gravedad		Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada		Persistente grave	
Medicamentos de mantenimiento	De elección	-	CI en dosis bajas	CI en dosis bajas + LABA	CI en dosis medias + LABA	CI en dosis altas + LABA	CI en dosis altas + LABA + TIO o montelukast o teofilina
	Otras opciones	-	Montelukast	CI en dosis medias	-	Si mal control añadir: - TIO y/o - montelukast y/o - teofilina	Si persiste mal control considerar: - termoplastia y/o - triamcinolona IM o CO
A demanda		SABA		SABA o CI en dosis bajas + formoterol#			

Educación, control ambiental y tratamiento de la rinitis y otros comorbilidades

Considerar inmunoterapia con alérgenos

\*Si el asma ha sido controlada durante al menos tres meses, el tratamiento de mantenimiento se puede bajar progresivamente hasta el escalón mínimo necesario.

\*\*Antes de subir el tratamiento por falta de control se ha de comprobar la adherencia y la técnica de inhalación.

#La combinación de CI en dosis bajas y formoterol se puede utilizar como tratamiento de mantenimiento y a demanda (estrategia MART)

CO: corticoide oral; CI: corticoide inhalado; IM: intramuscular; LABA: agonista beta-2-adrenérgico de acción larga; SABA: agonista beta-2-adrenérgico de acción corta; TIO: bromuro de tiotropio.

**Tabla 2. Dosis equipotentes de los corticoides inhalados<sup>1</sup>**

	Dosis baja (µg/día)	Dosis intermedia (µg/día)	Dosis alta (µg/día)
Beclometasona dipropionato	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 furoato	-	92	184
Fluticasona propionato	100-250	251-500	501-1.000
Mometasona furoato	100-200	201-400	401-800

\*La beclometasona extrafina presenta un efecto más potente que la beclometasona dipropionato

**Tabla 3. Posología y vía de administración de los medicamentos biológicos para el tratamiento del asma<sup>28-32</sup>**

	Omalizumab	Mepolizumab	Reslizumab	Benralizumab
Mecanismo de acción	Anti-IgE	Anti-IL5	Anti-IL5	Antireceptor del IL5
Posología	Según concentración basal de IgE y peso. Dosis: 150-600 mg Frecuencia: 2-4 sem. (véase la <a href="#">ficha técnica</a> )	100 mg/4 sem.	3 mg/kg/4 sem. ajustado a viales enteros (25 y 100 mg) (véase <a href="#">ficha técnica</a> )	30 mg/4 sem. x3 dosis seguido de 30 mg/8 sem.
Vía de administración	SC	SC	IV (20-50 min; filtro: 0,2 µm)	SC.
Autoadministración	Posible a partir de la cuarta dosis*	En pacientes entrenados*	No disponible	En pacientes entrenados*
Pediatría	≥6 años	≥6 años	-	-
Edad avanzada	No se recomienda ajustar la dosis	No se recomienda ajustar la dosis	No se recomienda ajustar la dosis	No se recomienda ajustar la dosis
Embarazo	Considerar si es clínicamente necesario	Valorar el beneficio para la madre y el riesgo para el feto	Evitar su uso	Valorar el beneficio para la madre y el riesgo para el feto
Lactancia	Considerar si es clínicamente necesario	Decidir seguir o parar tratamiento	Evitar los primeros días de la lactancia	Decidir seguir o parar tratamiento
Insuficiencia renal	No requiere ajustar la dosis	No requiere ajustar la dosis	No requiere ajustar la dosis	No requiere ajustar la dosis
Insuficiencia hepática	No requiere ajustar la dosis	No requiere ajustar la dosis	No requiere ajustar la dosis	No requiere ajustar la dosis
Otras indicaciones aprobadas	Urticaria crónica espontánea	Granulomatosis eosinofílica con poliangitis (aprobada solo en Estados Unidos)	-	-

\*Pacientes sin antecedentes de anafilaxis

IgE: inmunoglobulina E; IL5: interleucina 5; IV: intravenosa; SC: subcutánea; sem.: semanas

antes de realizar el ejercicio se convierte en el tratamiento de elección ya que prevé o disminuye la intensidad de estos síntomas.

## Dispositivos de inhalación en el asma

La base del tratamiento del asma son los fármacos por vía inhalatoria. Actualmente existen diversos dispositivos de inhalación y cada uno presenta instrucciones específicas en cuanto a la preparación y a la técnica de inhalación. Hay disponibles inhaladores de cartucho presurizado, inhaladores de niebla fina, inhaladores de polvo seco y nebulizadores, además de las cámaras de inhalación, las cuales se acoplan a los inhaladores de cartucho presurizado y a los de niebla fina para facilitar la toma de la medicación.<sup>1,14</sup>

El principal inconveniente de la vía inhalatoria es el uso incorrecto de los dispositivos de administración, que se ha relacionado con un control subóptimo de la enfermedad y un incremento de las visitas a urgencias.<sup>15</sup> Una revisión reciente concluye que la administración solo es correcta en un tercio de los pacientes, sin encontrar diferencias a lo largo del tiempo evaluado.<sup>16</sup> Así mismo, la adherencia a los corticoides inhalados se relaciona

con una reducción de las exacerbaciones asmáticas.<sup>17</sup> Según datos del Registro de prestación farmacéutica del CatSalut, el año 2017 se dispensaron el 63% de todas las recetas prescritas de inhaladores (agonistas de receptores adrenérgicos, corticoides, anticolinérgicos y sus combinaciones).<sup>14</sup>

Por este motivo, la selección individualizada de un dispositivo, la formación en la técnica de inhalación y el seguimiento continuado del uso son factores esenciales. La formación ha de incluir instrucciones específicas (verbales y escritas), una demostración práctica y confirmar que el paciente ha entendido las indicaciones. También es de utilidad informar al paciente de los errores habituales cuando se utiliza un inhalador.<sup>18</sup> Además, periódicamente se ha de recordar a los pacientes la técnica de inhalación, pedirles una demostración de cómo lo utilizan y corregir posibles errores.

Por lo tanto, antes de hacer un cambio de tratamiento farmacológico se debe comprobar la adherencia, la técnica de inhalación y la adecuación del dispositivo inhalador. El *Test de adhesión a los inhaladores (TAI)* permite identificar a los pacientes no adherentes y establecer el nivel de adherencia, así como orientar el tipo de incumplimiento.<sup>19</sup> Hay disponibles diversos recursos web de interés sobre dispositivos inhaladores (véase la

tabla 31 de: *Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia pulmonar obstructiva crònica*). Adicionalmente, en el Canal Medicaments i Farmàcia del Departament de Salut disponen de *fichas* dirigidas a pacientes para cada uno de los diferentes dispositivos disponibles con consejos específicos.

## El asma grave no controlada

### Definición y evaluación

Se define asma grave como "aquel caso de asma que requiere tratamiento con dosis elevadas de corticoides inhalados, además de una segunda medicación controladora y/o el uso de corticoides sistémicos para prevenir la pérdida de control de la enfermedad, o que se mantiene sin controlar a pesar del uso de este tratamiento".<sup>20</sup> La guía GEMA considera mal control en los casos en los que se presentan uno o más de los siguientes aspectos:<sup>1</sup>

- Una puntuación en el ACT < 20 o en el ACQ > 1,5.
- ≥ 2 exacerbaciones graves o haber recibido ≥ 2 ciclos de corticoides orales de ≥ 3 días cada uno durante el último año.
- ≥ 1 hospitalización por exacerbación grave durante el último año.
- Limitación crónica del flujo aéreo (VEF1/CVF < 70% o VEF1 < 80% post-broncodilatador), pero que revierte después de un ciclo de corticoides orales (30 mg/día durante dos semanas).

La prevalencia del asma grave no controlada (AGNC) en nuestro entorno es del 3,9% de los asmáticos. El término incluye el asma difícil de tratar por baja adherencia, comorbilidades, agravantes o exposición a desencadenantes y el asma refractaria al tratamiento.

Es importante un abordaje diagnóstico sistemático para asegurar que se han considerado todos los aspectos relevantes del AGNC. Esta valoración se ha de hacer en el contexto de las unidades de referencia, por profesionales con experiencia clínica, mediante visitas de seguimiento durante un tiempo no inferior a seis meses.<sup>20</sup>

### Fenotipos del asma

Diversos estudios han intentado caracterizar los casos de asma en fenotipos según datos demográficos, clínicos y/o patofisiológicos.<sup>21-23</sup> En la práctica, estos fenotipos son útiles en la selección de tratamientos dirigidos a pacientes con AGNC. Se han identificado cuatro: alérgico, eosinofílico de inicio tardío, neutrofilico de inicio tardío y asma-obesidad.<sup>1</sup>

- **Asma alérgica** (40-50% casos): de inicio frecuente en la infancia. Asociada a eccema, rinitis y otras alergias. En general tiene buena respuesta a los corticoides inhalados.
- **Asma eosinofílica de inicio tardío** (25% casos): con antecedentes de infecciones respiratorias, sinusitis crónica o

poliposis nasal. Un subgrupo de pacientes presenta intolerancia a los AINE. Se caracteriza por una clínica intensa con exacerbaciones frecuentes.

- **Asma neutrofilica de inicio tardío**: obstrucción crónica del flujo con un menor VEF1 y mayor atrapamiento aéreo. Con frecuencia historial de tabaquismo.
- **Asma con obesidad**: suele aparecer alrededor de los cincuenta años y es más frecuente en mujeres. La eosinofilia no aparece en todos los pacientes.

Los fenotipos alérgico y eosinofílico disponen de tratamiento con fármacos biológicos en el AGNC.

### Anticuerpos monoclonales para el tratamiento del asma<sup>24</sup>

Omalizumab, mepolizumab, reslizumab y benralizumab son anticuerpos monoclonales indicados en el tratamiento del AGNC refractario en pacientes adultos (y algunos en pediatría), añadidos a la terapia de base. Omalizumab antagoniza la inmunoglobulina E (IgE) y está indicado en el fenotipo alérgico, mientras que el mepolizumab, reslizumab y benralizumab interfieren en la vía de la interleucina 5 (IL5) y están indicados en el fenotipo eosinofílico (tabla 3). Omalizumab es el que dispone de más experiencia de uso.

En pacientes graves y con antecedentes de exacerbaciones, los biológicos han demostrado reducir la tasa anual de exacerbaciones entre un 31% y un 59% respecto a placebo.<sup>24</sup> Además mepolizumab y benralizumab disponen de ensayos adicionales diseñados para evaluar la reducción de dosis de los corticoides orales de mantenimiento. En pacientes graves en tratamiento diario con corticoides orales, han demostrado reducir su dosis un 50% en 24 semanas (mepolizumab) o en 28 semanas (benralizumab) respecto a placebo. Teniendo en cuenta los resultados de los estudios y el elevado impacto presupuestario de los anticuerpos monoclonales para el asma, los pacientes candidatos a este tratamiento serían aquellos casos graves con asma alérgico (omalizumab) o eosinofílico (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) no controlados con el tratamiento convencional.

Las reacciones adversas muy frecuentes y frecuentes informadas en la ficha técnica son cefalea, dolor abdominal superior (en niños), pirexia (en niños) y reacciones en el lugar de inyección para omalizumab; infecciones del tracto respiratorio inferior y del tracto urinario, faringitis, reacciones de hipersensibilidad, congestión nasal, dolor en la zona superior del abdomen, eccema, dolor de espalda, reacciones relacionadas con la administración, reacciones locales en el lugar de la inyección y pirexia para mepolizumab; elevación de la creatina-fosfoquinasa en sangre para reslizumab; y faringitis, reacciones de hipersensibilidad, cefalea fiebre y reacciones en el lugar de la inyección para benralizumab.

El uso de terapias biológicas se asocia con el riesgo potencial de desarrollar anticuerpos antimedamento. Hasta el momento, no se han observado problemas de eficacia o de seguridad por este motivo con los anticuerpos monoclonales para el asma.

La evidencia disponible sobre el cambio de medicamento biológico en el AGNC es muy limitada para pacientes en tratamien-

to con omalizumab que pasa a recibir un fármaco anti-IL5 y nula para cambios entre medicamentos anti-IL5. La información disponible proviene de un único ensayo clínico en el que se observó una mejora del control del asma en pacientes con AGNC eosinofílica previamente tratados con omalizumab que pasaron a recibir mepolizumab. Estos resultados son de difícil interpretación por las propias limitaciones del diseño del estudio y las características basales de los pacientes incluidos.

## Nuevas dianas en el tratamiento del asma

Hay diversos medicamentos para el tratamiento del asma que todavía no están comercializados o se encuentran en desarrollo.<sup>25</sup>

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe la señalización de la IL4 y de la IL13. Está indicado en el tratamiento del AGNC con inflamación de tipo 2, caracterizada por eosinofilia y/o elevación de la fracción exhalada de óxido nítrico y en el tratamiento de la dermatitis atópica.<sup>26</sup> Actualmente, la indicación de asma está pendiente de la decisión de precio y financiación en España. Por otra parte se está estudiando una nueva clase de medicamentos orales que antagonizan el receptor de la prostaglandina D2. El principio activo en fase de ensayo más avanzada es fevipiprant.<sup>27</sup> Otras nuevas vías de acción en estudio son los antagonistas de la linfopoyetina estromal tímica, como el tezepelumab, los antagonistas del receptor KIT de los mastocitos, como por ejemplo el imatinib, y los DNA enzima específicos para el factor de transcripción GATA3.<sup>25</sup>

## Puntos clave

- El asma grave no controlado (AGNC) se define como la enfermedad que persiste mal controlada a pesar de recibir tratamiento con una combinación de un corticoide inhalado a dosis elevadas y un LABA durante el último año o, con corticoides orales durante al menos seis meses del mismo periodo.
- Existen cuatro fenotipos de interés en el AGNC: alérgico, eosinofílico de inicio tardío, neutrofílico de inicio tardío y el asociado con la obesidad. En los dos primeros fenotipos se puede valorar añadir anticuerpos monoclonales al tratamiento de mantenimiento.
- Omalizumab, mepolizumab, reslizumab y benralizumab son anticuerpos monoclonales humanizados indicados para el tratamiento adicional del AGNC refractaria en pacientes adultos. Omalizumab está indicado en el fenotipo alérgico y mepolizumab, reslizumab y benralizumab en el fenotipo eosinofílico.
- Los cuatro anticuerpos monoclonales disponibles han mostrado reducir las exacerbaciones respecto a placebo en pacientes graves con antecedentes de exacerbaciones. Se dispone de poca información respecto al intercambio de tratamiento entre los diferentes biológicos.

# Bibliografía

1. Comité Ejecutivo GEMA. GEMA4.4. Guía española 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 Sabaté 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. Ficha técnica de Dupixent® (dupilumab). Sanofi-Aventis Group. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); juny 2019.
27. Kao CC, Parulekar AD. Spotlight on fexipipant and its potential in the treatment of asthma: evidence to date. *J Asthma Allergy*. Dove Press; 2019 Jan;Volume 12:1-5.
28. Ficha técnica de Xolair® (omalizumab). Novartis Europharm Limited. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2018.
29. Ficha técnica de Nucala® (mepolizumab). Glaxosmithkline Trading Services Ltd. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2018.
30. Ficha técnica de Cinquero® (reslizumab). Teva Pharmaceuticals Ltd. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2018.
31. Ficha técnica de Fasena® (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.

Fecha de redacción: **Agosto 2019**

En el próximo número: **Permetrina, ivermectina... Cuál es el tratamiento de elección de la sarna?**  
**Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya**

**Dirección:** Marta Chandre

**Subdirección:** Joaquín Delgado

**Coordinación editorial:** CedimCat

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

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

**Secretaria Técnica:** Ester Saperas

**Soporte técnico:** CedimCat

**ISSN:** 1579-9441

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario hacer la solicitud en la **Secretaria Técnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Prestacions Farmacèutiques i Accés al Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en:

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

<http://medicaments.gencat.cat/ca/>

