

RECIBIDO:
27 octubre 2024
ACEPTADO
13 enero 2025

Guía de Práctica Clínica de Asma Grave, ALAT 2024

Clinical Practice Guideline of Severe Asthma, ALAT 2024

Ignacio Zabert
<https://orcid.org/0000-0002-8693-5901>
Ana Stok
<https://orcid.org/0000-0002-1810-9130>
Carmen Cano
<https://orcid.org/0000-0003-3954-1368>
Patricia Fernández
<https://orcid.org/0009-0008-7434-9690>
Felicia Montero
<https://orcid.org/0000-0003-2909-6619>
Natalia García
<https://orcid.org/0000-0002-7717-0484>
Carlos Celis
<https://orcid.org/0000-0001-8405-4513>
Agustín Acuña Izcaray
<https://orcid.org/0000-0003-3159-6700>
Marcia Pizzichini
<https://orcid.org/0000-0001-7409-7536>
Juan Carlos Vázquez
<https://orcid.org/0000-0002-0879-1324>
Miguel Bergna
<https://orcid.org/0000-0001-5034-0749>
Abraham Alí Munive
<https://orcid.org/0000-0003-2153-0492>
Sergio Zunino
<https://orcid.org/0000-0002-7595-5587>
Renato Casanova
<https://orcid.org/0000-0003-3960-8526>
María Parada
<https://orcid.org/0009-0004-9645-8020>
Martín Maílo
<https://orcid.org/0009-0009-5967-0723>
Ricardo Figueiredo
<https://orcid.org/0000-0003-2128-2775>
Lorena Noriega
<https://orcid.org/0000-0003-1806-9797>
Marcos Hernández
<https://orcid.org/0009-0008-0959-4243>
Miguel Antúnez
<https://orcid.org/0000-0002-5759-0377>
María Alfaro Coto
<https://orcid.org/0009-0004-6977-2196>
Lilian Ballini
<https://orcid.org/0000-0003-3024-6880>
Fernando Morett Vera
<https://orcid.org/0000-0002-1040-0329>
Audrey Piotrostanalzki
<https://orcid.org/0009-0004-4372-1366>
Isabel Villanueva
<https://orcid.org/0000-0002-7892-2449>
Lucía Fernández
<https://orcid.org/0000-0002-9873-7689>
Erika López Estrada
<https://orcid.org/0000-0003-4542-5224>
Paulina Trujillo
<https://orcid.org/0009-0008-3960-6663>
Oscar Benítez
<https://orcid.org/0009-0006-8986-3786>
Gabriel García
<https://orcid.org/0000-0002-4268-4960>

Ignacio Zabert¹, **Ana Stok²**, **Carmen Cano³**, **Patricia Fernández⁴**, **Felicia Montero⁵**, **Natalia García⁶**, **Carlos Celis⁷**, **Agustín Acuña Izcaray⁸**, **Marcia Pizzichini⁹**, **Juan Carlos Vázquez¹⁰**, **Miguel Bergna¹¹**, **Abraham Alí Munive¹²**, **Sergio Zunino¹³**, **Renato Casanova¹⁴**, **María Parada¹⁵**, **Martín Maílo¹⁶**, **Ricardo Figueiredo¹⁷**, **Lorena Noriega¹⁸**, **Marcos Hernández¹⁹**, **Miguel Antúnez²⁰**, **María Alfaro Coto²¹**, **Lilian Ballini²²**, **Fernando Morret Vera²³**, **Audrey Piotrostanalzki²⁴**, **Isabel Villanueva²⁵**, **Lucía Fernández^{25,26}**, **Erika López Estrada³**, **Paulina Trujillo²⁷**, **Oscar Benítez²⁸**, **Gabriel García²⁹**

1. Centro de Enfermedades del Tórax, Universidad Nacional del Comahue, Neuquén, Argentina.
2. Grupo Asma NOA, Investigaciones en Patologías Respiratorias, Tucumán, Argentina.
3. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Clínica de Asma, Ciudad de México, México.
4. Centro de Investigación Enfermedades Respiratorias, Santiago de Chile, Chile.
5. Hospital Clínica Bíblica, Centro de Investigación, San José, Costa Rica.
6. Comité de asma grave de República Dominicana CAG, Santo Domingo, República Dominicana.
7. Hospital Universitario San Ignacio, Departamento de Medicina Interna, Unidad de Neumología, Bogotá, Colombia.
8. Universidad Central de Venezuela, Hospital Universitario de Caracas, Caracas, Venezuela.
9. Federal University of Santa Catarina Brazil, Centre for Research on Asthma and Airway Inflammation, Santa Catarina, Brasil.
10. Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (UNAM-INNER), Neumología, Ciudad de México, México.
11. Centro Médico de Enfermedades Respiratorias (CEMER), Buenos Aires, Argentina.
12. Fundación Neumológica Colombiana, Bogotá, Colombia.
13. Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
14. Hospital Nacional Dos de Mayo, Clínica Internacional, Lima, Perú.
15. Clínica Universidad de Los Andes, Centro Enfermedades Respiratorias, Santiago de Chile, Chile.
16. Ibamédica, Santa Fe, Argentina.
17. Universidade Estadual de Feira de Santana Brasil, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Brasil.
18. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá, Panamá.
19. Santuario Güemes, Buenos Aires, Argentina.
20. Clínica Alemana de Santiago, Servicio Enfermedades Respiratorias, Santiago de Chile, Chile.
21. Hospital México, San José, Costa Rica.
22. Universidade Federal de São Paulo, Disciplina de Pneumologia, San Pablo, Brasil.
23. Hospital San Javier, Guadalajara, México.
24. Universidad da Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.
25. Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay.
26. Universidad de la República Uruguay (UDELAR), Facultad de Medicina, Cátedra de Neumología, Montevideo, Uruguay.
27. Instituto Nacional del Tórax, Santiago de Chile, Chile.
28. Hospital General del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, San Salvador, El Salvador.
29. Centro de Investigaciones Respiratorias de La Plata, La Plata, Argentina.

AUTOR CORRESPONSAL:

Dr. Gabriel García, gabrielgarcia.cepir@gmail.com

Resumen

El asma afecta a millones de personas en todo el mundo, incluida América Latina. El asma grave suele estar subdiagnosticada, con dificultad tanto en el acceso a un tratamiento adecuado como en el acceso a servicios de salud de calidad y existe un bajo nivel de educación sobre su manejo; esto tiene un impacto significativo en la morbilidad y calidad de vida de los pacientes. En el año 2020, elaboramos la Guía de Asma Grave de la ALAT. Considerando la necesidad de actualizar y desarrollar nuevas recomendaciones, presentamos este documento basado en la mejor evidencia disponible al año 2024.

En esta nueva Guía 2024, las recomendaciones se han basado en la mejor evidencia disponible y han sido consensuadas por un grupo de expertos que representan a la mayoría de las sociedades médicas latinoamericanas miembros de la ALAT. Se utilizó el panel Delphi modificado para lograr un nivel de consenso adecuado para cada una de las recomendaciones incluidas en esta GPC. Se incluyen seis temas nuevos como el papel de la triple terapia inhalada en la definición del asma grave, los nuevos conceptos de remisión del asma y fracaso del tratamiento, la identificación de factores de riesgo de exacerbaciones, la eficacia y seguridad de los fármacos biológicos en el tratamiento del asma grave dependiente de corticoides en adultos y, por último, la eficacia y seguridad de los anticuerpos anti-TSLP (tezepelumab).

Una guía específica para el manejo del asma grave es esencial para mejorar el diagnóstico, estandarizar los tratamientos, reducir las desigualdades en la atención y fortalecer los sistemas de salud haciendo un uso más eficiente de los recursos disponibles.

Palabras clave: asma, guías de práctica clínica, exacerbación, remisión, tratamiento.

Abstract

Asthma affects millions of people around the world, including Latin America. Severe asthma is often underdiagnosed, with difficulty in both access to appropriate treatment and access to quality health services and there is a low level of education on its management; this has a significant impact on morbidity and mortality and quality of life of patients. In the year 2020 we elaborated the ALAT Severe Asthma GUIDE, considering the need to update and develop new recommendations, we present this document based on the best available evidence to the year 2024. In this new Guideline 2024, the recommendations have been based on the best available evidence and have been agreed upon by a group of experts representing most of the Latin American medical societies that are members of ALAT. The modified Delphi panel was used to achieve an appropriate level of consensus for each of the recommendations included in this CPG. Six new topics were included, such as the role of inhaled triple therapy in the definition of severe asthma, the new concepts of asthma remission and treatment failure, the identification of risk factors for exacerbations, the efficacy and safety of biologics in the treatment of adults with severe corticosteroid-dependent asthma and, finally, the efficacy and safety of anti-TSLP antibodies (tezepelumab). A specific guideline for the management of severe asthma is essential to improve diagnosis, standardize treatments, reduce inequalities in care and strengthen health systems by making more efficient use of available resources.

Keywords: asthma, clinical practice guidelines, exacerbation, remission, treatment.

Introducción

El asma continúa siendo una de las enfermedades respiratorias crónicas más prevalentes alrededor del mundo y se estima que afecta aproximadamente a 300 millones de personas¹ y que alrededor de 40 millones de estas viven en Latinoamérica.² Aunque una proporción alta de pacientes alcanzan un adecuado control de la enfermedad con el manejo establecido, una pequeña proporción de ellos no logran alcanzar una mejoría satisfactoria de su sintomatología, lo que afecta su calidad de vida de forma significativa. El asma grave constituye aproximadamente el 5% de la población de asmáticos, aunque algunos reportes indican que esta proporción podría ser mayor en ciertos grupos etarios, lo que representa un desafío clínico y a su vez una carga sanitaria importante tanto para pacientes como para instituciones públicas y privadas, con el consiguiente aumento de la morbilidad y mortalidad de dicha enfermedad. Diversos estudios coinciden en que en Latinoamérica los pacientes en general tienen un control del asma poco satisfactorio asociado a una pobre concientización de la gravedad que representa esta enfermedad. Un problema que se suma al anterior es que la adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica es baja por parte de los médicos y los pacientes.³

La terapéutica del asma grave se ha modificado con la inclusión en los sistemas de salud de las terapias biológicas, debido a que han demostrado disminución del riesgo de exacerbaciones, el uso de corticosteroides sistémicos, mejoría de la función pulmonar y el control del asma en muchos pacientes afectados por esta enfermedad.⁴ Sin embargo, el acceso a los mismos es diferente entre todos los países de la región⁵ y se desconoce la proporción de pacientes merecedores de la terapia biológica que carecen de un seguro médico y se han reportado barreras importantes para el acceso a ella, sobre todo en los países de ingreso bajo y medio.⁶ Esta situación regional y el reconocimiento de la importancia de las formas más graves de la enfermedad han motivado a que el Departamento de Asma de la Asociación Latinoamericana de Tórax, en el año 2020 haya publicado la primera versión de la Guía Práctica Clínica (GPC) de Asma Grave.^{7,8} Dicho documento tuvo como objetivos principales destacar tópicos como el diagnóstico de asma grave, la evaluación, fenotipificación de los pacientes, la eficacia y seguridad de las distintas alternativas farmacológicas y un algoritmo de tratamiento de fácil uso en la práctica diaria. Debido a la gran aceptación recibida por la comunidad médica en toda Latinoamérica de dicha GPC, el Departamento de Asma ALAT trabajó en la actualización de la misma, llamada ahora Guía de Asma Grave ALAT 2024. Tal como ocurrió en la versión 2020, el objetivo primordial de este documento fue elaborar recomendaciones médicas basadas en la mejor evidencia disponible, que colaboren en la toma de decisiones médicas, ayuden a los médicos y al sistema de salud a gestionar una selección y adquisición de recursos más precisos y convenientes. Todo ello bajo un único fin que es intentar reducir la morbilidad y mortalidad del asma en Latinoamérica.

Materiales y método

Grupo de desarrollo de la Guía (GDG)

Para el desarrollo de la Guía se conformaron dos grupos de trabajo, uno compuesto por 9 expertos clínicos en neumología, miembros del Departamento de Asma de la Asociación Latinoamericana de Tórax, y dos expertos metodológicos con experiencia en el desarrollo de Revisiones sistemáticas (RS) y GPC denominado Grupo Nuclear (GN); y un Grupo Ampliado (GA) conformado por 20 neumólogos representantes de cada sociedad nacional miembro ALAT. El GN se reunió en múltiples ocasiones a distancia a través de plataformas *on line* para definir el modo de trabajo, los tiempos y la distribución de las responsabilidades, así como los aspectos importantes en la definición de los alcances generales de la GPC y la lista de preguntas clínicas estructuradas. El GN se reunió en forma presencial en la ciudad de Punta Cana, República Dominicana, para consensuar el documento de alcances y la lista de preguntas clínicas el 10 de agosto del 2023, durante el 17º Congreso ALAT. El Grupo GN no participó en el panel Delphi. Los miembros del GA solo participaron de la votación de las recomendaciones mediante el panel Delphi.⁹⁻¹¹

Definición de alcances

El GN llevó a cabo la definición de los alcances generales de la GPC en donde se acordaron las características de la población incluida a tratar, así como también las características de la población que no se incluirá en el documento. El GN decidió utilizar el mismo documento de alcances utilizado previamente en la guía 2020.

Preguntas clínicas estructuradas

El GN desarrolló de forma consensuada el listado completo de preguntas clínicas. Las mismas abordaron brechas en el conocimiento y temas clínicos relevantes de acuerdo con los miembros del GN. De igual forma se consideraron nuevas terapéuticas y pruebas diagnósticas que están modificando el manejo de los pacientes con asma grave en la actualidad. Se buscó que las preguntas clínicas fueran claras, precisas y específicas para facilitar la búsqueda y la revisión de la evidencia científica, y así evitar recomendaciones poco ajustadas a los problemas clínicos que plantea la GPC. El listado de preguntas contempló la población, las intervenciones y los comparadores estipulados en el documento de alcances. El GN evitó introducir aspectos nuevos no incluidos en el documento de alcance de la guía. Se consideró el esquema PICO (acrónimo de Patient, Intervention, Comparison, Outcome) en la mayoría de las preguntas.¹²⁻¹⁴

Búsqueda exhaustiva de la evidencia científica

La evidencia fue identificada siguiendo algoritmos y estrategias validadas internacionalmente. Se identificaron y emplearon términos MeSH (Medical Subject Headings, por sus siglas en inglés) para ensamblar una estrategia de búsqueda sensible y específica, además de explícita para que sea reproducible en un futuro. De acuerdo con la naturaleza de la pregunta clínica a responder, se estableció el tipo de estudio que fuera más confiable para contestarla y, a partir de ahí, otros tipos de estudios que ayuden a responder, aunque con menos confianza en los resultados, siguiendo los modelos de clasificación de la evidencia. La revisión bibliográfica preliminar incluyó la localización de GPC relevantes que ya existan sobre el mismo tema. Esto permitió facilitar el ensamblaje del documento de alcances y la identificación de preguntas clínicas relevantes sobre el tema. A partir de esto, se llevó a cabo la identificación, la evaluación y la síntesis de la evidencia científica. Las bases de datos que recopilan GPC fueron consultadas usando los términos MeSH en caso de que existieran, o en defecto, términos médicos avalados en revisiones sistemáticas ya publicadas. En la búsqueda exhaustiva de RS, se ensamblaron distintas estrategias de búsquedas y se utilizaron diversas bases de datos generales y especializadas en RS. Se emplearon estrategias de búsquedas publicadas y validadas que hayan demostrado ser sensibles y específicas, así como los términos MeSH. Se consultó Cochrane Library, The Campbell Collaboration Library of Systematic Reviews, Centre for Reviews and Dissemination databases (includes DARE), Centre for Reviews and Dissemination, National Institute for Health Research (UK), Database of Promoting Health Effectiveness Reviews The Database of Promoting Health Effectiveness Reviews (DoPHER), TripDatabase, MEDLINE, PubMed (National Library of Medicine in the United States) y EMBASE a través de OVID, NICE y el NIHR (National Institute for Health Research de UK) para identificar respuestas de alta calidad. Solamente en los casos donde las preguntas clínicas no encontraron una RS para ser respondidas o las GPC no hubieran identificado evidencia científica de alta calidad, se llevaron a cabo búsquedas exhaustivas de la literatura para identificar estudios clínicos que respondieran a esa pregunta. Las bases de datos que se consultaron para identificar estudios clínicos publicados fueron: The Cochrane Library up to 2023, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, and the Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) (Issue 1 2023), Medline 1950-2023 (OVID), Embase 1980-2023 (OVID), Cinahl 1982-2023 (NLH Search 2.0), LILACS (1998 to 2023), ARTEMISA (1999 to 2023), SciELO (1999 to 2023).¹⁵⁻¹⁸

Evaluación de calidad y jerarquización de la evidencia

Se emplearon herramientas diseñadas y validadas internacionalmente para evaluar la calidad de la evidencia científica considerando el tipo de documento evaluado. En el caso de las GPC, se empleó la herramienta AGREE II (*The Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*) que fue diseñada para evaluar la calidad metodológica y variabilidad de las GPC. En el caso de las RS, se empleó la herramienta AMSTAR II (*assessing the methodological quality of systematic reviews*).^{19,20} Para el caso en el que se condujo una RS de estudios clínicos, se utilizaron las siguientes herramientas validadas: CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) lineamientos para ECA, MOOSE (*Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology*), QUADAS (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*) para estudios de prueba diagnóstica, STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) para estudios observacional. Se han publicado una gran cantidad de clasificaciones para evaluar la calidad de la evidencia, sin embargo, nosotros decidimos por consenso utilizar la escala desarrollada por SIGN, la cual utiliza dos atributos para evaluar la calidad de la evidencia científica (nivel de evidencia): el diseño del estudio y el riesgo de sesgo. Para la clasificación del diseño del estudio se utilizan los números del 1 al 4. El número 1 corresponde a ensayos clínicos o a revisiones sistemáticas de estos ensayos, y el 4 a la opinión de expertos. Para evaluar el riesgo de sesgo se utilizan signos que informan sobre el grado de cumplimiento de los criterios clave relacionados con ese potencial riesgo (++, + y -). De esta forma, con la ayuda de la plantilla de lectura crítica se evalúa cada estudio, ya sea estudios individuales (ECAS, cohortes, etc.) o RS.²²⁻²⁴

Extracción de la evidencia y análisis

Una vez que las RS fueron evaluadas en su calidad e incorporadas al cuerpo de evidencia científica, se llevaron a cabo reuniones con el GN para revisar el texto completo de cada una de las RS para poder extraer los resultados. Se consideraron las medidas de asociación, resultado de los metaanálisis reportados en las mismas para determinar el tamaño del efecto global, ya fuese de la Razón de Momios (Odds Ratio, por sus siglas en inglés), el Riesgo Relativo (Relative Risk, por sus siglas en inglés) o la diferencia de los Promedios Ponderados de los Efectos (weighted mean estimate of the effect) de acuerdo con los distintos desenlaces definidos por el GN. Para estudios de prueba diagnóstica es importante considerar otras medidas de asociación tales como la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivos y predictivos negativos.^{25,26} En los casos de las preguntas clínicas en donde no se encontraron RS publicadas de buena calidad, se llevó a cabo la RS para identificar estudios clínicos.

Redacción de las recomendaciones

Los miembros del GN se reunieron en diversas ocasiones para revisar el cúmulo de evidencia que responde a las preguntas clínicas estructuradas y de acuerdo con el nivel de evidencia determinar el grado de recomendación y la redacción de estas. Las recomendaciones clínicas brindan lineamientos para los tomadores de decisión, es por ello que el GN tuvo cuidado en que la redacción de las mismas evitara ambigüedades. Se tomó en cuenta la evidencia científica, pero el GN también consideró su experiencia clínica en la redacción de las recomendaciones. Las recomendaciones consideraron también la relación riesgo/beneficio para guiar la toma de decisiones.

Consenso formal de expertos

Se llevó a cabo un Panel Delphi modificado como proceso para recoger la opinión de los expertos.²²⁻²⁴ Los miembros del Grupo Ampliado recibieron una invitación vía correo electrónico para revisar cada una de las recomendaciones clínicas colocadas en una plataforma digital diseñada para tal fin (Survey Monkey - <https://es.surveymonkey.com>). Cada uno de los participantes asignó una calificación utilizando una “escala de Liker” del 1-9 de acuerdo con el grado de acuerdo que tuvieron en el contenido, aplicabilidad, redacción y actualidad de cada una de las recomendaciones clínicas. La escala de Likert empleada va del 1 al 9, el número 1 determina que el experto está “Totalmente en desacuerdo” con el planteamiento de la recomendación y el número 9 determina que el experto está “Totalmente de acuerdo” con la misma. Los números intermedios manifiestan que el experto no tiene una postura en el planteamiento o la redacción de la recomendación. Además, incluyeron un argumento clínico asociado a su respuesta cuantitativa con la finalidad de poder hacer ajustes a la recomendación en caso de que no se lograra un nivel satisfactorio de acuerdo entre los expertos. Se llevó a cabo el cálculo de la media con sus intervalos de confianza, mediana, moda, recorrido de los rangos intercuantiles y el porcentaje de consenso a cada una de las recomendaciones. Se estableció como un nivel mínimo de consenso una media de 7.0 y un porcentaje de 70% de respuestas en el rango de 7 – 9 en la escala de Likert. Los miembros del Grupo Nuclear llevaron el control de la interacción entre los participantes procesando la información y filtrando el contenido relevante, modificaron las recomendaciones de acuerdo con los argumentos clínicos de todos los panelistas para poder enviar el nuevo texto a una nueva ronda de Panel Delphi para ser evaluado por los mismos participantes de la ronda previa.²⁷

Cuerpo de la evidencia

Se llevaron a cabo búsquedas para identificar Guías de Práctica Clínica en las bases de datos descritas anteriormente.^{28,29} Además, se implementaron 8 estrategias de búsqueda exhaustiva de la Literatura en Pubmed y Embase para identificar revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis o estudios clínicos controlados de acuerdo con estrategias validadas internacionalmente. Se elaboró un diagrama de flujo de los estudios que se encontraron y los cuales fueron eliminados en la primera ronda de revisión.

Los términos empleados para identificar la evidencia científica fueron los siguientes: (((((((severe asthma[Title/Abstract]) OR severe asthma[Text Word])) OR ((disease refractory asthma[Title/Abstract]) OR disease refractory asthma[Text Word])) OR ((treatment-resistant asthma[Text Word]) OR treatment-resistant asthma[Title/Abstract])) OR ((difficult-to-treat asthma[Title/Abstract]) OR difficult-to-treat asthma[Text Word])) OR ((therapy-resistant asthma[Text Word]) OR therapy-resistant asthma[Title/Abstract])) OR ((steroid-dependent asthma[Text Word]) OR steroid-dependent asthma[Title/Abstract])) OR ((difficult asthma[Title/Abstract]) OR difficult asthma[Text Word])). Se encontraron 150 RS y los términos MESH empleados para identificar la evidencia científica fueron los siguientes: (((((((severe asthma[Title/Abstract]) OR severe asthma[Text Word])) OR ((disease refractory asthma[Title/Abstract]) OR disease refractory asthma[Text Word])) OR ((treatment-resistant asthma[Text Word]) OR treatment-resistant asthma[Title/Abstract])) OR ((difficult-to-treat asthma[Title/Abstract]) OR difficult-to-treat asthma[Text Word])) OR ((therapy-resistant asthma[Text Word]) OR therapy-resistant asthma[Title/Abstract])) OR ((steroid-dependent asthma[Text Word]) OR steroid-dependent asthma[Title/Abstract])) OR ((difficult asthma[Title/Abstract]) OR difficult asthma[Text Word])) AND (((("cochrane database syst rev"[Journal]) OR meta analysis[MeSH Terms]) OR meta-analysis[Publication Type]) OR systematic review[Title/Abstract])). Para EMBASE se localizaron 202 RS y los términos empleados fueron: ('severe asthma'/exp OR 'severe persistent asthma'/exp OR 'difficult to treat asthma'/exp OR 'steroid dependent asthma'/exp) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim).

Evidencia científica y recomendaciones

Pregunta 1:

¿Cuál es el rol de la triple terapia inhalada en la definición del asma grave?

JUSTIFICACIÓN: La triple terapia inhalada (ICS/LABA/LAMA) se halla sugerida como opción para el tratamiento de los pacientes con asma moderada grave y asma grave. Recientemente algunas Guías de Práctica Clínica como GEMA 5.4, han sugerido su indicación en pacientes con asma grave no controlada previo al uso de un medicamento biológico, motivo por el cual surge la siguiente pregunta.

BÚSQUEDA: Se seleccionaron 4 documentos para extraer el sustento científico y una guía de práctica clínica.

Resumen de la evidencia

La triple terapia con corticoides inhalados, betas-agonistas de larga duración y antimuscarínicos de larga duración, ICS/LABA/LAMA, actualmente es considerada como una opción válida en el tratamiento de pacientes que padecen asma moderada a grave y asma grave. Sin embargo, las GPs no han establecido claramente su indicación y sobre todo qué rol cumple la adición de los LAMA al tratamiento convencional con ICS/LABA. Los broncodilatadores antimuscarínicos de larga duración, conocidos como LAMA, han demostrado ser útiles en los pacientes asmáticos dado que la red neuronal colinérgica tiene una mayor densidad en estos pacientes. Diversos análisis han intentado demostrar si existe un fenotipo o endotipo específico en pacientes asmáticos que ofrezca una respuesta distinta en el manejo con LAMA. Estudios previos han demostrado que la mejoría de la función pulmonar fue independiente del conteo de eosinófilos en sangre al inicio del tratamiento y a la disminución de las exacerbaciones.³⁰ Otros estudios han mostrado que los pacientes con un perfil de inflamación Tipo 2 se benefician más con un incremento de la dosis de ICS que con la incorporación de un LAMA a su terapia.³⁰ Un estudio publicado por Singh et al. en 2020 llevó a cabo un análisis post-hoc de subgrupos a los estudios TRIMARAN y TRIGGER, los cuales consistieron en estudios controlados, doble ciego, de 52 semanas, que compararon triple terapia de mediana potencia y triple terapia de alta potencia en adultos con asma no controlada y antecedentes de mayor a una exacerbación previa. Todos los pacientes se encontraban recibiendo una dosis estable de ICS/LABA al menos 4 semanas antes de iniciar el estudio. Después del periodo "run-in", los pacientes fueron aleatorizados para recibir dipropionato de beclometasona (BDP), fumarato de formoterol (FF), y glicopirronio (G) a dosis medias o altas para compararse con el otro grupo que permaneció con ICS/LABA.³¹ Los desenlaces primarios fueron el cambio VEF₁ a la semana 26 y la tasa de exacerbaciones moderadas-graves en cada estudio. Los resultados del análisis realizado mostraron que las características basales no tuvieron un efecto consistente en la respuesta a la triple terapia. Con respecto a las exacerbaciones, el subgrupo que mostró una mayor reversibilidad en las pruebas de función pulmonar mostró un mayor beneficio con la triple terapia. En el subgrupo con un menor conteo de eosinófilos en sangre (< 300 células/ μ L) solamente en el estudio TRIMARAN se observó una mejor respuesta a la triple terapia. El conteo de eosinófilos no fue un predictor de la tasa de exacerbaciones moderadas-graves en estos dos estudios controlados.³¹ El estudio CAPTAIN (*Clinical Study in Asthma Patients Receiving Triple Therapy in a Single Inhaler*) publicado en 2020 por Lee et al.³² tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la triple combinación en un solo dispositivo de un ICS/LABA/LAMA en pacientes con asma no controlada que se encontraban con la combinación de un ICS/LABA a dosis media o alta.¹⁵ Se trata de un estudio aleatorio, doble ciego, de grupos paralelos conducido en 15 países en 416 hospitales. Los resultados mostraron que la adición de un LAMA (umeclidinio) a la combinación de un ICS/LABA (Furoato de Fluticasona/Vilanterol) mejoró la función pulmonar en pacientes con asma no controlada moderada a severa. La triple combinación mejoró los síntomas y las calificaciones de control de asma de una forma dosis dependiente. También, se observó que el incremento de la dosis de ICS en pacientes con triple terapia cerrada, en un solo inhalador, produjo una disminu-

ción significativa en la tasa de exacerbaciones anualizada. La conclusión de los autores fue que la triple terapia es una opción terapéutica eficaz y segura en pacientes con asma que no logran un adecuado control de su enfermedad, independiente de los valores de los eosinófilos en sangre y del FeNO, incluyendo aquellos que no han recibido biológicos o que no son candidatos a recibir biológico por su perfil de inflamación u otros factores.³¹ Una Revisión Sistemática y metaanálisis publicado por Lee et al.³² donde se incluyeron 17.161 pacientes con asma no controlada de 17 estudios, ha demostrado un beneficio significativo en el uso de la triple terapia, tanto a dosis medias como altas, para reducir el número de exacerbaciones en un año que requirieron el uso de corticoides sistémicos respecto al uso de doble terapia ICS/LABA, aunque no se observó una reducción del número de ingresos hospitalarios. Dicha reducción fue registrada especialmente en pacientes con antecedentes de exacerbaciones de asma en el año anterior. Los autores sugirieron que dicha revisión podría avalar el uso de la terapia triple, en caso de pacientes con asma no controlada con dosis media o altas de ICS.¹⁶ Ante la presencia de pacientes que no logran el control del asma a pesar de altas dosis de ICS/LABA y que cursan con un FEV₁/CVF post broncodilatador $\leq 0,7$; la versión de GEMA 5.4³⁴ del año 2024 propuso definir al asma grave no controlada basada en un documento de expertos. Para GEMA 5.4, el asma grave no controlada es aquella que permanece mal controlada a pesar del tratamiento en el año previo con una combinación de glucocorticoides inhalados a dosis altas / β_2 agonistas adrenérgicos de acción prolongada (ICS/LABA) y antimuscarínico de acción prolongada (LAMA) o que requiere terapia de mantenimiento con glucocorticoides orales (tratamiento durante 6 meses al año, independientemente de las dosis o acumuladas dosis > 1 g de prednisona o equivalente e independientemente de la duración. Por último, GEMA 5.4 hace referencia a que la triple terapia cerrada o de un solo inhalador con FF/VIL/UMEC se halla recomendada para su uso en Latinoamérica y EE.UU. dada la aprobación de la FDA y al demostrar una mejoría significativa de la función pulmonar en estos pacientes.³⁴

Recomendación

Se recomienda la incorporación de la triple terapia inhalada (ICS/LABA/LAMA) a la definición de Asma Grave. La misma quedaría definida como el asma que requiere altas dosis de un corticoesteroide inhalado en combinación con dos broncodilatadores beta 2 de larga duración (LABA) y un broncodilatador antimuscarínico de larga duración (LAMA) para prevenir que el paciente pierda el control de la enfermedad (asma grave controlada) o que permanezca sin control a pesar de dicho tratamiento (asma grave no controlada). (Nivel de evidencia 2+, Grado de recomendación C) (Recomendación fuerte)

Pregunta 2:

¿Cuál es la definición de “remisión” en asma grave?

JUSTIFICACIÓN: Con el advenimiento de los nuevos fármacos biológicos se plantea que los mismos podrían llegar a cambiar el curso del asma grave e incluso alcanzar a la posible remisión de la enfermedad, motivo por el cual surge la pregunta.

BÚSQUEDA: Se seleccionaron 5 documentos para extraer el sustento científico (1 guía de práctica clínica y 4 artículos específicos).

Resumen de la evidencia

Es importante que a la fecha del análisis de la presente pregunta no existen metaanálisis ni revisiones sistemáticas sobre remisión en asma. Habitualmente, cuando se define la “remisión” de una enfermedad, esta se hace por consenso en donde se definen los desenlaces importantes para considerar que una enfermedad ha entrado en una fase de resolución clínica y de estudios de laboratorio. Históricamente, el concepto de remisión del asma se ha enfocado en la remisión espontánea de la enfermedad.³⁵ Menzies-Gow et al., en 2020,³⁶ publicaron los resultados de un consenso formal de expertos con metodología Delphi de EE.UU. y Europa en el cual se plan-

tearon como objetivo consensuar a través del estudio de conceptos históricos los componentes claves para considerar la remisión en pacientes con asma. Se estableció el “nivel de consenso” cuando no hubo más de 1 experto en desacuerdo con la propuesta (8 participantes). Los autores encontraron que las definiciones de asma que se encontraban publicadas describían la resolución espontánea de la enfermedad no necesariamente asociada a su tratamiento y todas establecían un periodo de tiempo sin síntomas de entre 6 meses y 3 años. Las definiciones que se refieren a “remisión clínica” se apoyan solamente del reporte de síntomas de los pacientes y uso de medicamentos, mientras que las definiciones de “remisión completa” de la enfermedad consideraron pruebas de función pulmonar normales e hiperrespuesta bronquial negativa (solo en 1 publicación se habla de FeNO normal).

Derivado de este proceso, los expertos llegaron a un nivel de acuerdo satisfactorio respecto a que la remisión es un desenlace deseable en los pacientes con asma, aunque no es sinónimo de cura. Este concepto debe ser aplicable tanto en estudios de investigación como en la práctica clínica. El uso de corticosteroides orales podría ser considerado dentro del concepto de remisión debido a sus importantes efectos secundarios y es importante considerar la posibilidad de exacerbaciones, incluso graves, en pacientes considerados en “remisión”.³⁶ Los expertos concuerdan en la necesidad de contar con desenlaces objetivos que evalúen la actividad de la enfermedad. Un error llamativo de este panel fue establecer como primer criterio a la ausencia de síntomas “significativos” de asma, no quedando claro el cómo lo establecieron y el porqué. Como se sabe, en asma se recomienda evaluar el control por sobre los síntomas. Los expertos estuvieron de acuerdo en que el Cuestionario de Control del Asma (ACQ, por sus siglas en inglés) y el Examen de Control de Asma (ACT, por sus siglas en inglés) son herramientas útiles y bien validadas para documentar y medir la existencia de control de asma. Establecieron un score de menos de 0,75 (ACQ) y un score igual o mayor a 20 (ACT).³⁶ Los autores desarrollaron, también, un algoritmo en el cual establecen como remisión clínica con tratamiento aquella en la que: durante 12 meses continuos se reporta ausencia sostenida y significativa de síntomas evaluado en un instrumento validado, pruebas de función pulmonar óptimas y acuerdo entre el paciente y su médico respecto a que la enfermedad se encuentra en remisión y que no se han usado corticosteroides sistémicos para el manejo de la enfermedad. Los autores definen a la “remisión completa” como aquella en la que se reportan todos los criterios antes referidos de “remisión clínica” y adicionalmente la evidencia de la ausencia de un proceso inflamatorio previamente documentado (FeNO, eosinófilos en sangre o en esputo, etc.) y en el escenario de un estudio de investigación demostrar la ausencia de hiperrespuesta bronquial.³⁶ Para considerar que el paciente se encuentra en “remisión clínica” o “remisión completa” sin tratamiento, el paciente debe cumplir con los mismos criterios y además no debió recibir tratamiento para el asma en los últimos 12 meses. Como debilidad de este trabajo se destaca el escaso número de participantes que conformaron el panel Delphi.

En 2022 Menzies-Gow et al.³⁵ publicaron un análisis post-hoc basado en estudios aleatorizados que incluyeron pacientes con asma severa no controlada que recibieron dosis moderadas o altas de ICS + LABA y que fueron asignados para recibir benralizumab. Los autores evaluaron la proporción de pacientes que cumplieron criterios de remisión clínica o que presentaron algunos componentes de la misma. El total de 3 ECAs incluyeron 1.195 participantes y los resultados del análisis mostraron que 14,5% de los pacientes con benralizumab (85/586) alcanzaron la remisión clínica y 7,7% con placebo (48/620) en los estudios SIROCCO/CALIMA.³⁵ Entre los pacientes del estudio ZONDA el 22,5% (9/40) de los pacientes con benralizumab y el 7,5% con placebo cumplieron criterios de remisión clínica. Los autores concluyeron que es posible alcanzar criterios de remisión en pacientes con asma grave si se bloquean selectivamente citoquinas clave en la respuesta inflamatoria en el asma.³⁶

Otro análisis post hoc, publicado por Thomas et al. en 2022,³⁷ analizó la proporción de pacientes con asma moderada grave que logran los criterios de remisión clínica durante 12 meses. Los resultados mostraron que el 20% de los pacientes alcanzaron esos criterios. Los mismos au-

tores revisaron el concepto de remisión en asma descrito por Menzies-Gow et al. y consideraron que este concepto cubre la naturaleza compleja del padecimiento y de su impacto en el paciente y es alcanzable en escenarios clínicos y de investigación. Sin embargo, consideraron que el uso de medicamentos de rescate debería ser un criterio incluido en el concepto de remisión clínica o completa del asma, debido a que su uso se asocia a síntomas de la enfermedad.³⁸ Se ha reportado que los factores predictivos de remisión en asma son asma leve, adecuada función pulmonar, buen control del asma, pacientes jóvenes, inicio de presentación a edad temprana, duración corta de la enfermedad, ausencia de comorbilidades y ausencia de hábito del tabaquismo.³⁹ Diversos autores han comparado la presencia de marcadores inflamatorios en pacientes con remisión del asma y pacientes con asma, y demostraron que estos marcadores se expresan menos en pacientes en remisión de la enfermedad, como es de esperarse. Sin embargo, muchos autores han reportado la presencia de un estado inflamatorio mínimo en los bronquios en pacientes en remisión.³⁹ Los autores hacen hincapié en la importancia de incorporar este concepto dentro de los desenlaces a evaluar en estudios prospectivos del tratamiento de asma para conocer más del comportamiento de estos pacientes y su respuesta al manejo terapéutico, sobre todo con las nuevas terapias biológicas.³⁹

La Guía Española de Asma, GEMA, en su versión 5.4³⁴ propone que el concepto de “remisión,” con o sin tratamiento, debería englobar la ausencia de manifestaciones clínicas, hiperrespuesta e inflamación bronquial durante un periodo prolongado de tiempo. No obstante, se precisa evidencia confirmatoria para su validación. Esta debería constatar que los pacientes en remisión mantienen su función pulmonar estabilizada y no padecen exacerbaciones.

El Consenso Italiano publicado por Canonica et al. en 2023,³⁸ establece la opinión de un grupo de expertos mediante panel Delphi, donde propusieron la utilización de la definición de remisión clínica completa (ausencia de necesidad de corticoides orales, síntomas, exacerbaciones o ataques, y estabilidad de la función pulmonar) y de remisión clínica parcial (ausencia de necesidad de corticoides orales, y dos de tres criterios: ausencia de síntomas, exacerbaciones o ataques y estabilidad pulmonar). Los autores de este análisis Delphi de Severe Asthma Network Italy definieron esta propuesta como una herramienta valiosa e independiente que es fácil de usar para probar la eficacia de diferentes tratamientos en pacientes con asma grave.³⁹ Un hecho a destacar es que la mayoría de los consensos estarían alineados a que un año es el tiempo mínimo para establecer remisión clínica, mientras que no hay acuerdo sobre qué es remisión completa y cuánto tiempo se necesitaría para poder definirla.

El Consenso Español de Remisión en Asma (REMAS), publicado este año,⁴⁰ ha puesto énfasis en un punto muy importante que es el tiempo. REMAS estableció como Remisión completa cuando un paciente presenta remisión clínica más no evidencia de inflamación bronquial, FENO menos de 40 ppb y eosinofilia en esputo menor de 2% si corresponde, hiperreactividad negativa y no lesiones de remodelado en los estudios de imágenes por un tiempo de 3 años como mínimo.

Por último, el consenso REMAS respecto a la función pulmonar ha recomendado como criterio a función pulmonar con $FEV_1 \geq 80\%$ del previsto o, si se dispone de espirometrías previas, un valor igual o cercano a $FEV_1 > 90\%$ del mejor valor histórico del paciente y una prueba broncodilatadora negativa.

Recomendación

Se define Remisión Clínica en Asma Grave cuando un paciente en tratamiento presenta control de su asma, función pulmonar estable, no exacerbaciones ni uso de corticoides sistémicos durante un periodo no menor a un año. (Nivel de evidencia 2+, Grado de recomendación C) (Recomendación fuerte) Respecto a la remisión Completa esta guía aún no puede expresarse debido a la falta de evidencia.

Pregunta 3:

¿Cuál es la definición de fracaso de tratamiento en el asma grave? o ¿cuáles son los criterios de fallo de tratamiento en el asma grave?

JUSTIFICACIÓN: En los últimos años, con el advenimiento de los biológicos en el tratamiento del asma, numerosas publicaciones han intentado definir lo que sería respuesta de tratamiento, pero muy pocas han intentado describir qué es fallo o fracaso de tratamiento, motivo por el cual hemos realizado esta pregunta.

BÚSQUEDA: Se seleccionaron 7 documentos para extraer el sustento científico (3 guías de práctica clínica y 4 revisiones sistemáticas de la literatura).

Resumen de la evidencia

Las GPC como EAACI 2021 y GINA respecto al uso de la terapia biológica en pacientes con asma grave^{40,41} han puesto énfasis en que la elección de la terapia biológica en pacientes con asma grave puede ser apoyada en resultados de biomarcadores y en la evaluación de la respuesta clínica a dicha terapia biológica a los 4 meses de iniciada. También, recomiendan que dicha respuesta debiese ser reevaluada a los 4-6 meses. Aunque EAACI y GINA no tienen criterios bien definidos para considerar una buena respuesta, recomiendan evaluar la frecuencia de las exacerbaciones, el control de síntomas, la función pulmonar, los eventos adversos, el uso de corticosteroides orales y la evaluación de los pacientes. GEMA en su versión 5.4³⁴ ha propuesto como respuesta a un fármaco biológico cuando luego de 4 a 6 meses de tratamiento con un biológico la puntuación en ACT es superior o igual a 20 o cambio significativo con relación a puntuación basal (≥ 3 puntos), asociado a ausencia de ingresos hospitalarios o visitas a urgencias, reducción de las exacerbaciones en más de un 50% y supresión del uso de glucocorticoides orales o disminución significativa de la dosis ($\geq 50\%$).

En 2021, Mattei et al.⁴² publicaron los resultados de un consenso de expertos desarrollado con un método de Panel Delphi modificado con la finalidad de establecer criterios de "falla al tratamiento" en asma grave en pacientes bajo tratamiento con terapia biológica (anti IL-5 específicamente). A pesar de que la terapia biológica ha estado disponible desde hace más de 5 años, no se cuenta con criterios universalmente aceptados para considerar falla a tratamiento o respuesta parcial en estos pacientes. Debido a ello, se puede observar en la literatura una amplia heterogeneidad en los criterios de falla a tratamiento.

En este consenso de expertos participaron 20 neumólogos de Francia, los cuales eran integrantes de la red CRISALIS (Iniciativa de Investigación Clínica para pacientes con Asma Grave) y quienes al menos tenían en manejo 30 pacientes con asma grave en sus respectivos centros especializados. Los autores establecieron como criterios mayores: 1) reducción en las exacerbaciones de menos de 25%, 2) reducción de terapia con glucocorticoides orales en menos del 25% y 3) ausencia de reducción en el número de las visitas de urgencias, hospitalizaciones e internación en UTI (Unidades de Terapia Intensiva) después de 6 meses de tratamiento; y como criterios menores a la falta de incremento del control del asma y la falta de mejoría en las escalas de calidad de vida como la HRQoL. Este grupo de expertos también alcanzó consenso en que cuando la falla a tratamiento se ha establecido, el tratamiento biológico puede ser suspendido, incluso si el paciente se considera satisfecho con el mismo. Es importante considerar que cuando no se tiene la totalidad de los criterios mayores, se pueden considerar los criterios menores y la decisión de detener el tratamiento debe basarse en la disponibilidad de tratamientos alternativos.⁴²

Akaba et al. en 2021⁴³ evaluaron una cohorte de pacientes con asma grave que no respondieron a omalizumab. Los resultados mostraron que los 59 pacientes que no respondieron presentaban rinosinusitis crónica con importante infiltración eosinofílica y otitis media. Los autores identificaron el fallo al tratamiento basados en la evaluación global de efectividad al tratamiento (GETE) a las 16 semanas de haber iniciado el mismo. Esta es una escala de 5 puntos que categoriza a los pacientes de acuerdo con sus síntomas en: excelente, bueno, moderado, pobre o

empeoramiento de los síntomas. El grupo de falla con omalizumab fue definido como pacientes con moderado, pobre o empeoramiento de sus síntomas.

Eger et al.⁴⁴ en 2020 evaluaron en un estudio de vida real el grado de respuesta de pacientes con asma grave en terapia con biológicos anti IL-5 a largo plazo. Los autores clasificaron a los pacientes como “super respondedores”, “respondedores parciales” o “no respondedores”. Definieron a los “pacientes no respondedores” como aquellos que tuvieron que discontinuar la terapia biológica anti-IL-5 debido al empeoramiento clínico con aumento de síntomas, disminución del VEF₁ o incremento del uso de corticosteroides.⁴⁴ Los “respondedores parciales” se consideraron aquellos pacientes que no cumplían criterios clínicos de “super respondedores” ni de “no respondedores”. Los resultados mostraron que el 14% fueron catalogados como “super respondedores”, 69% “respondedores parciales” y 11% “no respondedores”. A dos años de seguimiento, la función pulmonar alterada (59%), enfermedad rinosinusal (58%) y síntomas persistentes de asma (48%) fueron los factores que más se asociaron a enfermedad residual en estos pacientes con asma grave.²⁴ La revisión sistemática publicada por Khaleva et al. en 2023⁴⁵ dado que no hay consenso sobre la definición de la respuesta, los autores revisaron y evaluaron sistemáticamente las definiciones publicadas metodológicamente desarrolladas, definidas y evaluadas de falta de respuesta y respuesta a medicamentos biológicos para el asma grave. Los autores hallaron 13 estudios que informaron tres medidas de resultado compuestas, tres medidas de síntomas de asma, una medida de control del asma y una medida de calidad de vida. Sólo cuatro medidas se desarrollaron con el aporte de los pacientes; ninguna fue medidas compuestas.⁴⁵ Los estudios utilizaron 17 definiciones de respuesta: 10 de 17 (58,8%) se basaron en una diferencia mínima clínicamente importante (MCID) o una diferencia mínima importante (DIM) y 16 de 17 (94,1%) tenían evidencia de alta calidad. Los resultados estuvieron limitados por una metodología deficiente para el proceso de desarrollo y un informe incompleto de las propiedades psicométricas. La mayoría de las medidas calificaron de “muy baja” a “baja” en cuanto a la calidad de las propiedades de medición y ninguna cumplió con todos los estándares de calidad. Los autores concluyeron que, si bien se dispone de definiciones de alta calidad, la mayoría son MCID o MID, por lo que pueden ser insuficientes para justificar la continuación o no de un medicamento biológico en términos de costo-efectividad.⁴⁵

Recomendación

Se sugiere como fallo de tratamiento al tratamiento biológico en asma grave, cuando un paciente padeció exacerbación grave del asma que requirió hospitalización, empeoramiento de la función pulmonar y/o nueva indicación de uso de corticoides sistémicos prolongado luego de haber pasados 6 meses del inicio de dicha terapia. (Nivel de evidencia 2+, Grado de recomendación C) (Recomendación fuerte)

Pregunta 4:

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados con el incremento de exacerbaciones en adultos con asma grave?

JUSTIFICACIÓN: La identificación de factores de riesgo asociados a las exacerbaciones del asma ha planteado la necesidad de encontrar características individuales de los pacientes necesarias para lograr un enfoque multidimensional y personalizado, es por este motivo que nuestro grupo planteó esta pregunta.

BÚSQUEDA: Se seleccionaron 6 documentos para extraer el sustento científico (1 guía de práctica clínica y 5 revisiones sistemáticas de la literatura).

Resumen de la evidencia

Diversos factores de riesgo han sido asociados a una mayor frecuencia de exacerbaciones de asma en todas sus formas, y sin lugar a duda, el reconocimiento de factores que puedan exacerbar al asma grave es uno de los que más preocupan a la comunidad médica dedicada a la

medicina respiratoria. Es importante evaluar de una manera sistematizada todos y cada uno de los factores que pueden contribuir a que el asma permanezca con un pobre control de síntomas o que se presenten exacerbaciones. Los lineamientos GINA 2023 para el manejo del asma de difícil control y el asma grave enumeran los siguientes factores de riesgo modificables:⁴¹ la técnica inadecuada del uso del inhalador, la pobre adherencia al tratamiento y las comorbilidades. Los lineamientos GINA establecen que los factores modificables que se asocian a exacerbaciones son el tabaquismo, exposición a alérgenos, exposición laboral a irritantes, contaminación intra y extradomiciliaria, y algunos medicamentos (betabloqueadores, analgésicos no esteroideos, entre otros). Una RS publicada por Maesano et al.⁴⁶ tuvo como objetivo evaluar el papel de la exposición a los pólenes en las exacerbaciones de asma. Debido a la heterogeneidad entre los estudios no fue posible para los autores realizar un metaanálisis. El análisis cualitativo mostró que la mayoría de los estudios reportaron una asociación significativa entre los eventos de asma y el incremento en la exposición al polen, pero en general los estudios mostraron un alto riesgo de sesgo. Yang et al. en 2021⁴⁷ publicaron un estudio cuyo objetivo fue el identificar factores asociados a exacerbaciones frecuentes en una población con asma grave bien caracterizada provenientes del Registro de Asma Grave del Reino Unido. Los autores llevaron a cabo una regresión logística para determinar los factores de riesgo asociados a exacerbaciones frecuentes (definida por 3 o más exacerbaciones que requirieron dosis altas de corticosteroides orales). Los autores analizaron un total de 1.592 pacientes con asma grave del Registro de Asma Grave del Reino Unido, 1.137 (71%) presentaron exacerbaciones frecuentes y 833 (52%) recibían OCS de mantenimiento. Los pacientes con exacerbaciones frecuentes tuvieron más probabilidades de ser exfumadores, tener enfermedad por reflujo gastroesofágico, una puntuación más alta en el Cuestionario de Control del Asma-6 (ACQ-6) y una eosinofilia en sangre más alta. Los análisis de regresión multivariable mostraron que una puntuación en el ACQ-6 superior a 1,5 (odds ratio [OR] 4,25; P < 0,001), antecedentes de tabaquismo (OR 1,55; P = 0,024) y un óxido nítrico exhalado fraccional superior a 50 ppb (OR 1,54; P = 0,044) se asociaron de forma independiente con exacerbaciones frecuentes. Los antecedentes de tabaquismo se correlacionaron con exacerbaciones frecuentes solo en pacientes con corticosteroides orales de mantenimiento (OR 2,25; P = 0,004), mientras que una puntuación en el ACQ-6 mayor a 1,5 se asoció de forma independiente con exacerbaciones frecuentes en aquellos pacientes tratados con y sin corticosteroides orales de mantenimiento, OR 2,74; P = 0,017 y OR 6,42; P < 0,001, respectivamente. Por su parte, Miller et al.⁴⁸ condujeron un estudio prospectivo en 2.780 pacientes mayores de 12 años con asma grave o de difícil control y encontraron que en pacientes que presentaron una exacerbación grave en los 3 meses previos al estudio, tuvieron un riesgo incrementado de presentar una nueva exacerbación que los pacientes que no han presentado exacerbación en ese mismo periodo de tiempo (RM 6,33; IC95% 4,57; 8,76). Los autores consideraron que en todos los pacientes con asma grave es importante conocer si han presentado exacerbaciones recientemente. Nakwan et al.⁴⁹ analizaron 532 pacientes de diversos fenotipos de asma que ingresaron a urgencias por exacerbaciones en un estudio de cohorte retrospectivo. Se excluyeron mujeres embarazadas y pacientes que fallecieron durante la hospitalización. El objetivo del análisis fue evaluar si la gravedad de la enfermedad es un factor independiente para un mayor riesgo de presentar exacerbaciones, en pacientes con asma. Los resultados mostraron una relación directa entre la frecuencia de exacerbaciones y la gravedad del asma, los pacientes con asma leve presentaron una tasa de exacerbaciones por paciente de 1,66 en comparación a 3,98 en los pacientes con asma grave. El tiempo promedio para la siguiente exacerbación fue de 61,4 semanas (IC95%: 40,1; 82,6) en comparación a 15 semanas (IC95%: 11,3; 18,6) en pacientes con asma grave. Los análisis multivariados mostraron que una historia de 1-2 exacerbaciones (CR 1,95; IC95%: 1,45; 2,63) o > 2 exacerbaciones (CR 2,23; IC95%: 1,56; 3,44) en los 12 meses previos y un alto número de comorbilidades (>5 vs 0) (CR 2,5; IC95% 1,41; 4,45) fueron factores de riesgo independientes para exacerbaciones futuras. Coulliard et al.⁵⁰ diseñaron una escala de riesgo de ataques de asma basados en la historia de ataque de asma en el año previo, la presencia de dos o más fac-

tores de riesgo según GINA, el escalón de GINA, los eosinófilos en sangre y el óxido nítrico exhalado, FeNO. Los ataques de asma se definieron como episodios de asma aguda que requirieron tratamiento con esteroides sistémicos ≥ 3 días y/u hospitalización mientras que los factores de riesgo fueron definidos de acuerdo por las directrices de la Iniciativa Global para el Asma (GINA)1: control deficiente de los síntomas (puntuación del Cuestionario de Control del Asma $\geq 1,5$), función pulmonar baja (volumen espiratorio forzado en 1 segundo $< 80\%$ del previsto), problemas de adherencia, uso excesivo de SABA (> 200 dosis de bote de salbutamol/mes), intubación o ingreso a unidad de cuidados intensivos por asma previamente, comorbilidades (rinosinusitis crónica, obesidad y enfermedad psiquiátrica) y exposiciones ambientales (tabaquismo, alérgenos y contaminación). Las tasas de ataque a nivel de ensayo estratificadas por biomarcadores se extrajeron y agruparon de los brazos de control de los ensayos Novel START, CAPTAIN, QUEST, Benralizumab Fase 2b, PATHWAY, STRATOS 1–2 y DREAM (n = 3051).³⁴ Estos se utilizaron para derivar los índices de tasas y la tasa prevista de ataques de asma para diferentes grupos de pacientes. El prototipo de escala de riesgo resultante muestra potencial para predecir ataques de asma, que pueden prevenirse con un tratamiento antiinflamatorio. Los autores hallaron que las tasas previstas de un ataque de asma oscilan entre 0,06 y 2,60 por año; estas son comparables a las tasas de ataque observadas en los pacientes de control de un ensayo (coeficiente de correlación intraclase: 0,83 (IC del 95%: 0,78 a 0,86).

Recomendación

Se recomienda investigar siempre la presencia de factores de riesgo para exacerbación en pacientes con asma grave (Nivel de evidencia 2+, Grado de recomendación C) (Recomendación fuerte). Nuestro grupo sugiere como factores de riesgo asociados a aumento de exacerbación en asma grave al antecedente de tabaquismo, la edad de inicio de la enfermedad, el sexo femenino, la obesidad, la baja función pulmonar y el antecedente de haber padecido exacerbación de asma grave en el último año.

Pregunta 5:

¿Cuál es la eficacia y seguridad de los medicamentos biológicos en el tratamiento de adultos con asma grave corticoide dependiente?

JUSTIFICACIÓN: En las últimas dos décadas, se ha introducido una nueva clase de tratamientos biológicos para tratar a pacientes asmáticos graves y se ha demostrado ampliamente que los mismos pueden inducir un efecto ahorrador significativo de OCS. A pesar de esto, aún no se sabe a ciencia cierta si los mAbs realmente pueden ayudar a superar el problema relacionado con la dependencia de OCS en el asma grave por el cual realizamos esta pregunta.

BÚSQUEDA: Se seleccionaron 6 documentos para extraer el sustento científico (1 guía de práctica clínica y 5 revisiones sistemáticas de la literatura).

Resumen de la evidencia

El fenotipo de asma dependiente de OCS es una variante del fenotipo T2 del asma grave. Dicho genotipo se caracteriza por el requerimiento del uso regular de tratamiento complementario con OCS para controlar el asma y prevenir exacerbaciones en pacientes cuya asma permanece no controlada y/o aquellos que tienen exacerbaciones recurrentes, a pesar de la adhesión al tratamiento y el uso de la técnica. Un corticosteroide oral de mantenimiento (OCS), además de corticosteroides inhalados en dosis altas más $\beta 2$ agonistas de acción prolongada en pacientes con asma grave, provoca eventos adversos a largo plazo por lo que existe una plena necesidad de incorporar estrategias de reducción de estos. Ante esta situación, el uso de agentes ahorradores de corticosteroides orales es de alta prioridad como son los medicamentos biológicos. Sería de importancia definir qué es el asma grave corticoide dependiente. GEMA 5.4³⁴ define al asma grave corticoide dependiente cuando se requiere tratamiento continuo con glucocorticoides orales o parenterales para el control de la enfermedad, la enfermedad es insensible a los

glucocorticoides y muestra un $FEV_1 \leq 75\%$ que no mejora significativamente ($\leq 15\%$) después del tratamiento con prednisona oral 40 mg/día durante 2 semanas. Es de destacar que en dicho documento se sugieren pautas de reducción de los OCS para aquellos pacientes que inician un tratamiento con biológicos. Una RS publicada por Henriksen et al.⁵¹ tuvo como objetivo evaluar la evidencia científica sobre el manejo con omalizumab en pacientes con asma grave en general. Los autores incluyeron 22 estudios clínicos, de los cuales 12 fueron ECAs y en donde un solo estudio demostró que en el grupo con omalizumab se disminuyó el uso de corticosteroides orales en 45%, mientras que en el grupo control se incrementó en un 18,3% ($p=0,013$). Una RS publicada por Normansell et al.⁵² evaluó la terapia con omalizumab en 25 estudios clínicos controlados, 7 clasificados como pacientes con asma grave. Los resultados mostraron mejoría respecto a las exacerbaciones del asma en pacientes que recibían ICS más corticoesteroides orales (RM 1,65, IC95%: 0,66; 4,13; 95 pacientes). Sin embargo, no fue posible realizar el metaanálisis en el subgrupo de pacientes con asma grave respecto a las mediciones de VEF_1 . No hubo diferencias entre omalizumab y el grupo control en las variables de seguridad, aunque se presentaron más eventos adversos locales en el sitio de la inyección, la mayoría leves, en los pacientes que recibieron omalizumab. Los autores sugirieron que eran necesarios más estudios clínicos controlados en la población de pacientes con asma grave ya que la evidencia es escasa y el número de pacientes involucrados en los estudios es bajo.

En la RS publicada por Calzetta et al.,⁵³ los autores comentaron que omalizumab, al ser el mAb caracterizado por la mayor cantidad de evidencia resultante de investigaciones muy amplias y a largo plazo en el mundo real, puede ser eficaz para suspender el uso de OCS en más del 50% de los pacientes asmáticos graves y reducir la dosis diaria de OCS en más del 50% de los pacientes restantes. De hecho, la gran evidencia del mundo real sobre omalizumab podría estar relacionada con el hecho de que este mAb ha estado presente en el mercado durante más tiempo que los otros mAb. Sin embargo, en la revisión realizada por Yilmaz publicada en 2021,⁵⁴ el autor sugirió que para mostrar los efectos de omalizumab de ahorro de OCS o de interrupción de OCS, se necesitaba un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado con pacientes con asma grave dependiente de OCS y que curiosamente, no se había informado de ningún estudio de este tipo con omalizumab. En la RS realizada por Calzetta et al.,⁵³ los datos sobre mepolizumab informados a partir de estudios de vida real muy grandes y a largo plazo fueron en general consistentes con los obtenidos para omalizumab, tanto con respecto al porcentaje de pacientes que discontinuaron OCS como a la reducción en la dosis diaria de OCS en aquellos pacientes que aún requirieron OCS de mantenimiento para controlar la enfermedad. Los autores también comentaron que el único estudio muy amplio sobre reslizumab confirmó que el mAb era capaz de reducir a la mitad el porcentaje de pacientes que requieren OCS de mantenimiento, aunque reslizumab redujo la dosis diaria de OCS ligeramente menos que omalizumab y mepolizumab, y que a la fecha de la publicación de la RS se había llevado a cabo un gran estudio en el mundo real sobre benralizumab, el cual permitía eliminar el consumo de OCS en todos los pacientes observados. Este hallazgo extremadamente positivo pudo haber estado relacionado con el hecho de que la dosis diaria inicial de OCS fue sólo 5 mg.

Recientemente, Phinyo et al.⁵⁵ publicaron un meta-análisis en red sobre la eficacia y la seguridad comparativas de los productos biológicos en pacientes con asma dependientes de OCS. Los autores realizaron una búsqueda sistemática de ensayos controlados aleatorios que abordaran la eficacia y seguridad de los productos biológicos en comparación con placebo en pacientes con asma dependientes de OCS desde el inicio hasta julio 2023, y su objetivo primario fue explorar la reducción general de la dosis de OCS mientras se mantenía el control del asma. Los autores incluyeron siete ensayos controlados aleatorios que involucraron a 1.052 pacientes con asma dependientes de OCS. Respecto a los resultados, los autores encontraron que, en comparación con placebo, benralizumab cada 8 semanas, benralizumab cada 4 semanas, dupilumab y mepolizumab fueron eficaces en lograr una reducción de la dosis de OCS con un nivel de confianza bajo a moderado (odds ratio [IC del 95%]: 4,12 [2,22-7,64]; 4,09 [2,22-

7,55]; 3,25 [1,90-5,55]; y 2,39 [1,25-4,57], respectivamente, mientras que tralokinumab, tezepelumab y reslizumab subcutáneo fueron ineficaces. Una comparación indirecta no encontró diferencias significativas entre benralizumab, dupilumab y mepolizumab. La eficacia para reducir las exacerbaciones fue consistente con el análisis primario. Los recuentos basales elevados de eosinófilos en sangre favorecieron a las terapias anti-IL-5, mientras que los niveles elevados de FeNO favorecieron al dupilumab independientemente de los recuentos de eosinófilos en sangre. Los eventos adversos entre los biológicos y el placebo fueron comparables. Los autores concluyeron que en pacientes con asma dependientes de OCS, benralizumab, dupilumab y mepolizumab fueron superiores al placebo para reducir la dosis de OCS.

Recomendación

Se recomienda el uso de omalizumab, reslizumab, mepolizumab, benralizumab y dupilumab en pacientes con asma grave corticoide dependientes.

Omalizumab (Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte).

Reslizumab (Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte)

Mepolizumab (Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte)

Benralizumab (Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte)

Dupilumab (Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte)

Pregunta 6:

¿Cuál es la eficacia y seguridad de anticuerpos anti-TSLP (tezepelumab) en el tratamiento en pacientes adultos con asma grave?

JUSTIFICACIÓN: En los últimos años resulta de particular interés explorar anticuerpos monoclonales como el tezepelumab, dirigido contra la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) una alarmina (citocina epitelial) que participa en el inicio y la perpetuación de la inflamación en el asma. Surge entonces la necesidad de conocer qué beneficios generan los fármacos anti-TSLP como el tezepelumab en el tratamiento de los pacientes con asma grave.

BÚSQUEDA: Se seleccionaron 6 documentos para extraer el sustento científico (2 guías de práctica clínica y 4 revisiones sistemáticas de la literatura).

Resumen de la evidencia

El tezepelumab es un anticuerpo monoclonal (IgG2 λ) dirigido a bloquear la linfopoyetina estromal tímica (TSLP, por sus siglas en inglés) impidiendo su unión con el receptor heterodímero de TSLP.⁵⁶ La TSLP es una citoquina derivada de las células epiteliales implicada en la iniciación y persistencia de algunas vías inflamatorias en el asma, esta inicia respuestas adaptativas e innatas múltiples que son parte importante de la fisiopatología del asma. Las GPC GEMA³⁴ establecen que el tezepelumab ha demostrado lograr en los pacientes con asma grave una reducción en la tasa de exacerbaciones independiente del nivel de eosinófilos en sangre y de otros biomarcadores específicos de inflamación T2, lo que mejora la función pulmonar, el control del asma y la HRQoL, aunque no ha podido demostrar una reducción significativa del uso de corticosteroides orales. Las GPC EAACI⁴⁰ 2021 incorporaron al tezepelumab en la categoría de otros biológicos actualmente en estudio para el manejo del asma grave. Hicieron hincapié en que tezepelumab ha demostrado con una calidad de evidencia moderada la disminución de las exacerbaciones, aunque con menor certeza la mejoría del control del asma y la HRQoL, mejoría de las pruebas de función pulmonar y disminución del FeNO.²¹ Una RS publicada por Zoumot et al.⁵⁷ tuvo como objetivo evaluar la eficacia de tezepelumab en el manejo de asma grave, los autores incluyeron 6 ECAs (2.667 participantes) con asma grave no controlada con un promedio de edad de 51,4 años. Todos los estudios incluidos fueron calificados con un riesgo bajo de sesgo por los autores. Los resultados de los meta-análisis mostraron, con base en 3 ECAs, una mejoría significativa de los valores de VEF₁ de 0,15 L (IC95%: 0,12; 0,17) a favor de tezepelumab en comparación con placebo. Los análisis de subgrupos mostraron una mejoría del VEF₁ de 0,11 L (IC95%: 0,07;

0,16) a las 4 semanas, de 0,13 L (IC95%: 0,08; 0,18) a las 12 semanas, de 0,13 L (IC95%: 0,08; 0,18) a las 24 semanas y de 0,16 L (IC95%: 0,11; 0,21) a las 52 semanas. Respecto a la disminución del número de exacerbaciones de asma, anualmente se reportó una disminución de estas con tezepelumab en comparación con placebo en un 40% (RR 0,60; IC95%: 0,51; 0,70). Ambas dosis de tezepelumab (210 y 280 mg) mostraron efectos significativos, mientras que la dosis de 70 mg no logró disminuir las exacerbaciones de manera estadísticamente significativa. El análisis de subgrupos mostró una disminución de la exacerbación de acuerdo con el conteo de eosinófilos en sangre de manera significativa, (< 150 células/ μ L) en 39% (RR 0,61; IC95%: 0,42; 0,88), (150 a 300 células/ μ L) en 43% (RR 0,57; IC 95%: 0,41; 0,79), (300 a 450 células/ μ L) en 59% (RR 0,41; IC95%: 0,27; 0,64) y (> 450 células/ μ L) en 77% (RR 0,23; IC95%: 0,15; 0,34). Respecto a la disminución de eosinófilos en sangre, los metaanálisis que incluyeron 5 ECAs mostraron una reducción significativa a favor de tezepelumab en comparación con placebo (DM -151,05 células/ μ L, IC95%: -165,99; 136,12) durante todo el tratamiento. Los niveles de FeNO, 5 ECAs, también disminuyeron de manera significativa a favor del grupo tezepelumab en comparación con placebo (DM -0,12 ppb, IC95% -14,28; -10,53) a las 4 semanas, y esa reducción se mantuvo durante todo el estudio. También se observó una disminución de los niveles de IgE sérica a favor de tezepelumab (DM -122,90 UI/mL, IC95%: -167,80; -78,01). Respecto a la seguridad, no hubo diferencias estadísticamente significativas en comparación con placebo en la incidencia de eventos adversos (RR 0,79; IC95%: 0,55; 1,12). Una RS con "meta-análisis en red" publicada por Pitre et al. en 2023⁵⁸ en donde incluyeron 64 ECAs con un total de 26.630 participantes reportaron respecto a la disminución de las exacerbaciones en pacientes con asma eosinofílica, tezepelumab (329 menos exacerbaciones por 1.000 (IC95%: -272,6; 366,6) y dupilumab (319 menos exacerbaciones por 1.000 (IC95%: -272,6; 357,2), en comparación con placebo. Tezepelumab y dupilumab mostraron cifras superiores a benralizumab, mepolizumab y reslizumab, sin embargo, sin alcanzar la significancia estadística.⁴² Respecto al control del asma (ACT) en pacientes con asma eosinofílica, los resultados mostraron que dupilumab mejora el control de la misma en comparación con placebo (DM -0,73; IC95%: -0,98; -0,48), ninguno de los demás biológicos pudo mejorar la respuesta en el ACT. En pacientes con asma no eosinofílica, ningún biológico pudo demostrar mejoría en el control de la enfermedad. En cuanto a las pruebas de función pulmonar, dupilumab mejoró el VEF₁ (DM 0,25 L; IC95% 0,21, 0,29), reslizumab (DM 0,24 L; IC95%: 0,12; 0,25) y tezepelumab (DM 0,24 L; IC95% 0,16; 0,32) en pacientes con asma eosinofílica. Dupilumab y tezepelumab mejoraron la función pulmonar de manera similar. En pacientes con eosinófilos bajos, ningún biológico demostró mejoría de las pruebas de función pulmonar.⁴² Respecto a la frecuencia en la admisión hospitalaria, mepolizumab (RR 0,29; IC95% 0,09; 0,97), omalizumab (RR 0,38; IC95%: 0,23; 0,65) y tezepelumab (RR 0,19; IC95% 0,12; 0,31) redujeron las visitas en comparación con placebo. Tezepelumab fue superior a benralizumab en este desenlace (RR 0,22; IC95%: 0,13; 0,37). Seis ECAs reportaron la disminución en el uso de corticosteroides orales. Los resultados mostraron que benralizumab (RR 1,77; IC95%: 1,29; 2,43), dupilumab (RR 1,49; IC95%: 1,22; 1,83) y mepolizumab (RR 1,61; IC95%: 1,07; 2,41) redujeron el uso de corticosteroides orales. Los resultados de los metaanálisis mostraron que ninguno de los biológicos tuvo más incidencia de eventos adversos en comparación con placebo, incluido tezepelumab. Una RS con "metaanálisis en red" publicada por Menzies-Gow et al.⁴⁹ en 2022 tuvo como objetivo evaluar los distintos biológicos para el manejo del asma en su eficacia para disminuir la tasa de exacerbaciones anualizada que llevaron a la hospitalización del paciente. Los autores incluyeron 16 ECAs y disminución de la tasa de exacerbaciones anualizada en comparación con placebo: tezepelumab disminuyó 63% (RR 0,37, IC95% 0,23; 0,57), dupilumab 200 mg disminuyó 56% (RR 0,44, IC95% 0,28; 0,67), dupilumab 300 mg disminuyó 56% (RR 0,44, IC95% 0,28; 0,67), benralizumab disminuyó 41% (RR 0,59, IC95% 0,42; 0,82), mepolizumab disminuyó 55% (RR 0,45, IC95% 0,29; 0,69), reslizumab disminuyó 55% (RR 0,45, IC95% 0,30; 0,69) y omalizumab disminuyó 39% (RR 0,61, IC95% 0,46; 0,82). Tezepelumab disminuyó en un 81% la tasa de exacerbaciones que llevaron a la hospitalización (RR 0,19; 0,07; 0,47). Es-

tos resultados se mantuvieron similares en pacientes con eosinófilos totales >300 células/ μ L (RR 0,32; IC95%: 0,20; 0,53).

Recomendación

Recomendamos la utilización de tezepelumab en pacientes adultos con asma grave no controlada tanto T2 como No T2 (Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte)

Discusión

Dado al impacto que generó en la comunidad médica latinoamericana la Guía de Asma Grave en Latinoamérica ALAT 2020, nuestro grupo dependiente del Departamento de Asma de la Asociación Latinoamericana de Tórax trabajó durante el año 2023 y parte de 2024 en la realización de un nuevo documento cuyo objetivo fue establecer, actualizar y desarrollar nuevas recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible a la fecha. Realizamos una búsqueda sistemática de la literatura, lectura crítica de la misma para extraer las medidas de asociación y desarrollar las recomendaciones para cada pregunta clínica específica referente a asma grave. En esta actualización, nuestro grupo acordó trabajar en seis nuevas preguntas clínicas y para cada recomendación se consideró el balance de los beneficios versus las desventajas, los efectos adversos y los costos, la calidad de la evidencia, la factibilidad y la aceptabilidad de la información científica. Es de destacar que las seis preguntas propuestas pasaron dos rounds del panel Delphi, llegando en todas a un acuerdo mayor al 70% y lo que denotó un arduo trabajo y colaboración de los miembros del grupo ampliado.

Referente a la definición de asma grave, nuestro grupo trabajó arduamente en la transcultura de los términos utilizados en la bibliografía y se logró consenso. Se intentó establecer una definición acorde a la realidad de Latinoamérica, para que esta sea sencilla de comprender por los médicos que asisten pacientes asmáticos a diario. Tal como hemos establecido en nuestra anterior versión, la severidad del asma se halla definida por la necesidad mínima de medicamentos para mantener a la enfermedad controlada. En otras palabras, cuanto menos controlada está la enfermedad, más necesidad de medicamentos requiere. Un hecho relevante de los últimos años es la utilización de la triple terapia inhalada con ICS/LABA/LAMA en pacientes con asma moderada-grave y asma grave sin haberse establecido su real ubicación en el tratamiento escalonado de esta enfermedad. De hecho, en muchos países de Latinoamérica, médicos especialistas consideran indicar la triple terapia a sus pacientes con asma grave antes de la prescripción de un biológico.

Recientemente el Consenso Español sobre Triple Terapia inhalada,⁶⁰ expresó su acuerdo referente a la mejoría de la adherencia y a la eficiencia del tratamiento, debido a las sinergias entre las drogas, alcanzado por el uso de la triple terapia en un solo dispositivo versus la misma terapia pero en distintos dispositivos en pacientes con asma grave. Dicho consenso destacó también como diferencia a favor de la triple terapia cerrada el mejor costo/efectividad y los beneficios ecológicos alcanzados debido a la reducción en los materiales en su manufactura. Por último, el consenso, debido a los posibles efectos colaterales de altas dosis de ICS, tuvo acuerdo en pacientes con asma moderada-grave, en adicionar un LAMA a la combinación ICS dosis media/LABA antes de duplicar la dosis de ICS. Todas estas consideraciones planteadas por dicho consenso fueron la fuente por la que la última versión de GEMA 5.4³⁴ propuso incluir a la triple terapia en el diagnóstico del asma grave controlada. Nuestro grupo quiso ir más allá, realizar una búsqueda sistemática del tema y realizar un panel Delphi sobre si la triple terapia debería ser incluida en la definición del asma grave. Un hecho relevante y a destacar fue que ninguno de los miembros del GN participó en la votación del panel Delphi pues se consideró que no era oportuno ni correcto que las mismas personas que proponen una recomendación participen en la votación. En este caso, para esta primera pregunta, la votación del GA arrojó un acuerdo del

75% media 7,2 (tabla 1) luego del segundo round, por lo que se decidió recomendar la incorporación de la triple terapia en la definición del asma grave, ya sea controlada o no controlada. Tal como comentamos antes, esta nueva definición no necesariamente implicaría que todos los pacientes deban estar tratados con triple terapia inhalada antes del uso de un biológico. Nuestro grupo conoce y está al tanto de ensayos clínicos con biológicos realizados a la fecha en pacientes con asma no grave.

En los últimos años dada la mejoría clínica alcanzada en algunos pacientes con asma grave tratados con biológicos, se ha puesto en consideración el concepto de remisión. La similitud del asma con otras enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoidea ha incentivado aún más a incorporar el concepto de remisión en el asma grave. El concepto de “remisión” en asma existe desde hace mucho tiempo y ha sido un tema controvertido. A pesar de los intentos de algunos estudios por caracterizar esta entidad, la discusión continúa. En el caso del asma aún no existe una definición clara, ni en cuanto a su significado ni en cuanto a los parámetros que debe incluir o si debe dividirse en remisión clínica o completa. Esto ha hecho que recientemente numerosas sociedades científicas y grupos de trabajo se hayan enfocado en establecer los criterios necesarios para considerar que un paciente con asma grave se encuentra en remisión. Por otro lado, nuestro grupo consideró que en Latinoamérica la disponibilidad de algunos de los biomarcadores en asma grave es escasa o nula por lo que nos enfocamos en plantear criterios sencillos y fáciles de aplicar en el día a día; es por ello que se alcanzó a un consenso del 80% media 7,4 (tabla 1) ya en el primer round del panel Delphi para el concepto de remisión clínica. Respecto al concepto de remisión completa, no hubo acuerdo debido a que se consideró la necesidad de tener más información al respecto.

En la búsqueda de criterios de fracaso de tratamiento con biológicos, nuestro grupo encontró que en general existe poca información científica que se refiriera a este tema. De la bibliografía hallada y consultada, un factor importante fue establecer el tiempo que se considera necesario para evaluar si el medicamento biológico falló y qué factores o criterios se relacionaban con esto. Ya en el primer panel Delphi existió un porcentaje de consenso del 85%, media 7,4 (tabla 1) respecto a que el tiempo mínimo para evaluar el fracaso del tratamiento con biológico sería de 6 meses y que los factores asociados al mismo serían el padecimiento de una exacerbación grave del asma que requirió hospitalización, el empeoramiento de la función pulmonar y/o nueva indicación de uso de corticoides sistémicos estando el paciente tratado con el biológico.

Tabla 1.
 Resultados del Panel Delphi

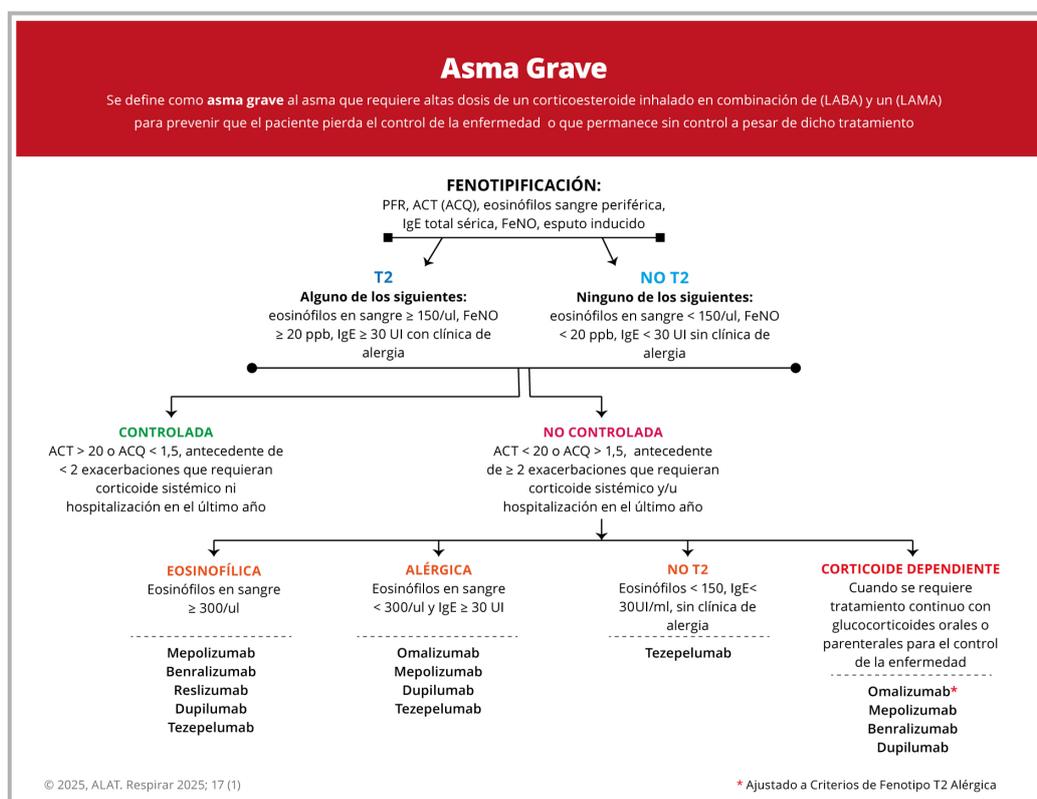
	Rounds	Consenso	Promedio
Pregunta 1: ¿Cuál es el rol de la triple terapia inhalada en la definición del asma grave?	2	75%	7,2
Pregunta 2: ¿Cuál es la definición de “remisión” en asma grave?	1	80%	7,4
Pregunta 3: ¿Cuál es la definición de fracaso de tratamiento en el asma grave? o ¿Cuáles son los criterios de fallo de tratamiento en el asma grave?	1	85%	7,4
Pregunta 4: ¿Cuáles son los factores de riesgos asociados con el incremento de exacerbaciones en adultos con asma grave?	3	88%	7,6
Pregunta 5: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los medicamentos biológicos en el tratamiento de adultos con asma grave corticoide dependiente?	1	100%	8,4
Pregunta 6: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de anticuerpos anti-TSLP (Tezepelumab) en el tratamiento en pacientes adultos con asma grave?	1	90%	7,8

Un punto relevante en la búsqueda y discusión en nuestro grupo fue referente a la pregunta sobre qué factores de riesgo estarían asociados a las exacerbaciones en pacientes con asma grave. Con consenso del 88%, media 7,6 (tabla 1) los miembros del GA aprobaron la recomendación respecto a identificar como factores de riesgo al antecedente de tabaquismo, la edad de inicio de la enfermedad, el sexo femenino, la obesidad, baja función pulmonar y el antecedente de haber padecido exacerbación de asma grave en el último año.

Por último, referente al tratamiento con biológicos, el GA llegó a consenso en el primer panel Delphi para ambas preguntas de biológicos en asma grave corticoide dependiente y al tezepelumab, dado que este al momento de la realización de nuestra versión anterior de la guía, no estaba para su comercialización. Con un consenso del 100% y media 8,4 (tabla 1) nuestra guía recomienda al uso de omalizumab, reslizumab, mepolizumab, benralizumab y dupilumab en pacientes que padecen asma grave corticoide dependiente, siendo todas opciones válidas a la hora de evaluar la reducción y/o retiro de los OCs y con un consenso del 90% y media de 7,8 (tabla 1) se recomendó el uso de tezepelumab en pacientes adultos con asma grave no controlada tanto T2 como No T2.

Un reto de suma importancia para nuestro grupo fue la actualización del algoritmo de tratamiento del asma grave (Figura 1). Debido a que muy pocos países del continente cuentan con centros que realicen esputo inducido y medición de óxido nítrico exhalado, hemos tenido que adaptar la información disponible a nuestra realidad. Nuestro grupo consideró todos estos inconvenientes, a la hora de realizar dicho algoritmo se tuvo en cuenta la predominancia de un determinado biomarcador a pesar de que entendemos la existencia de solapamiento. Por último, en la confección del algoritmo, no solo se consideraron las recomendaciones que hemos establecido, sino que también se tuvo en cuenta el acceso y disponibilidad de los medicamentos dependiendo de cada país.

Figura 1.
 Algoritmo de tratamiento del Asma Grave



En resumen, las preguntas analizadas y presentadas en este documento han permitido que nuestro grupo, integrante del Departamento de Asma de ALAT, realice recomendaciones para el tratamiento del asma grave adaptadas a la realidad de Latinoamérica (tabla 2). Se espera que las mismas contribuyan a mejorar el conocimiento de los profesionales y colaboren con el sistema de salud a gestionar una selección y adquisición de recursos más precisos y convenientes, y que ayude en la toma de decisiones médicas. A pesar de ello, dado que existe una necesidad imperiosa de nuevas investigaciones de calidad en pacientes que cumplan las definiciones de asma grave aceptadas de forma internacional, reconocemos que nuestras recomendaciones posiblemente no sean efectivas en todos los sujetos con asma grave. Será importante, para nuestros colegas en la región, individualizar a cada uno de los pacientes y abordar cada una de las variables que hacen al manejo de esta entidad, tan compleja, en escenarios clínicos y de disponibilidad de recursos aún más complejos.

Tabla 2.

Recomendaciones finales

PREGUNTA	RECOMENDACIÓN
Pregunta 1: ¿Cuál es el rol de la triple terapia inhalada en la definición del asma grave?	RECOMENDACIÓN: Se recomienda la incorporación de la triple terapia inhalada (ICS/LABA/LAMA) a la definición de Asma Grave. La misma quedaría definida como el asma que requiere altas dosis de un corticoesteroide inhalado en combinación con dos broncodilatadores beta 2 de larga duración (LABA) y un broncodilatador antimuscarínico de larga duración (LAMA) para prevenir que el paciente pierda el control de la enfermedad (asma grave controlada) o que permanezca sin control a pesar de dicho tratamiento (asma grave no controlada). (Nivel de evidencia 2+, Grado de recomendación C) (Recomendación fuerte)
Pregunta 2: ¿Cuál es la definición de "remisión" en asma grave?	RECOMENDACIÓN: Se define Remisión Clínica en Asma Grave cuando un paciente en tratamiento presenta control de su asma, función pulmonar estable, no exacerbaciones ni uso de corticoides sistémicos durante un período no menor a un año. (Nivel de evidencia 2+, Grado de recomendación C) (Recomendación fuerte) Respecto a la remisión completa esta guía aún no puede expedirse dada la falta de evidencia.
Pregunta 3: ¿Cuál es la definición de fracaso de tratamiento en el asma grave? o ¿Cuáles son los criterios de fallo de tratamiento en el asma grave?	RECOMENDACIÓN: Se sugiere como fallo de tratamiento a la terapia con biológicos en asma grave, cuando un paciente padeció exacerbación grave del asma que requirió hospitalización, empeoramiento de la función pulmonar y/o la nueva indicación de uso de corticoides sistémicos prolongado luego de haber pasado 6 meses del inicio de dicha terapia. (Nivel de evidencia 2+, Grado de recomendación C) (Recomendación fuerte)
Pregunta 4: ¿Cuáles son los factores de riesgos asociados con el incremento de exacerbaciones en adultos con asma grave?	RECOMENDACIÓN: Se recomienda investigar siempre la presencia de factores de riesgo para exacerbación en pacientes con asma grave (Nivel de evidencia 2+, Grado de recomendación C) (Recomendación fuerte). Nuestro grupo sugiere como factores de riesgo asociados a aumento de exacerbación en asma grave al antecedente de tabaquismo, la edad de inicio de la enfermedad, el sexo femenino, la obesidad, la baja función pulmonar y el antecedente de haber padecido una exacerbación de asma grave en el último año.
Pregunta 5: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los medicamentos biológicos en el tratamiento de adultos con asma grave corticoide dependiente?	RECOMENDACIÓN: Se recomienda el uso de omalizumab, reslizumab, mepolizumab, benralizumab y dupilumab en pacientes con asma grave corticoide dependientes. Omalizumab (Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte). Reslizumab (Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte) Mepolizumab (Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte) Benralizumab (Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte) Dupilumab (Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte)
Pregunta 6: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de anticuerpos anti-TSLP (Tezepelumab) en el tratamiento en pacientes adultos con asma grave?	RECOMENDACIÓN: Recomendamos la utilización de tezepelumab en pacientes adultos con asma grave no controlada tanto T2 como No T2 (Nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A) (Recomendación fuerte)

Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: IZ: Ha recibido financiación de traslados y hospedaje para el Congreso de ALAT 2023, 2024. AS: Ha recibido honorarios como Speaker de GSK, AstraZeneca, Sanofi. Ha recibido honorarios de GSK, AstraZeneca, Sanofi, Chiesi, TEVA para realizar investigaciones. CC: Ha participado en conferencias relacionadas con asma y su tratamiento, en especial de asma grave para AstraZeneca y Sanofi; conferencias acerca de asma para Boehringer Ingelheim México. Asimismo, en “Advisory board” acerca de asma (leve-moderada-grave) para AstraZeneca. PF: Ha recibido financiación para asistencia a congresos de Sanofi, GSK. Ha recibido financiación de Sanofi Aventis, AstraZeneca, Chiesi, Sanofi Pasteur para llevar a cabo estudios de investigación. Ha participado como Speaker para Sanofi, GSK. CC: Ha recibido financiación de las siguientes universidades: Universite de Sherbrooke, Sherbrooke, Quebec, Canada, becas de fellowship y de estudios superiores; ha recibido financiación de las siguientes compañías farmacéuticas: AstraZeneca, GSK, Sanofi. MAB: Recibe honorarios por realizar estudios de investigación clínica farmacológica en enfermedades respiratorias y oncología. AAM: Ha participado como disertante en conferencias por Sanofi, AstraZeneca, GSK, Chiesi. MP: Ha realizado charlas de asma grave con financiamiento de la industria farmacéutica con independencia en su presentación: AstraZeneca, GSK-TEVA, Novartis. MM: ha recibido honorarios para trabajar como investigador principal en estudios para GSK, Novartis, AstraZeneca, Chiesi, Sanofi, Roche, Janssen, Insmmed, Zambon y NIH. Ha recibido honorarios como speaker o consejero de GSK, Novartis, AstraZeneca, Sanofi y Elea. LN: Da conferencias, participa en asesorías de la industria farmacéutica y recibe patrocinios de congresos de GSK, AstraZeneca y Boehringer. Además participa en ensayos clínicos de GSK y recibe fondos para investigación de AstraZeneca. LB: es Advisory Board de Sanofi y Astrazeneca. AP: Ha trabajado como conferencista en actividades académicas pagas por AstraZeneca, Sanofi, GSK, y en paneles de expertos de las mismas compañías y de Cipla y Novartis, por evento e invitación. Participó en una investigación del grupo ISAR Colombia para el centro de investigación de la Fundación Neumológica Colombiana, pero ninguno de los pacientes cumplió criterios para reclutar por lo que no recibió pago. (Tenían criterios de exclusión por tabaquismo). ELE: Trabaja como ponente de asma grave para AstraZeneca y GSK recibiendo honorarios cuando realiza presentaciones y forma parte del grupo de Advisory Board 2024 para AZ con relación al tema de granulomatosis eosinófilica con Poliangeitis. PT: ha participado como disertante para la industria y ha recibido honorarios por esta actividad por parte de GSK, Sanofi, TEVA y AstraZeneca. Ha participado en un centro de investigaciones clínicas en enfermedades respiratorias (CIMER), en la actualidad no tiene vinculación con dicho centro. Ha sido invitada como experta en reuniones (Advisory Board) por GSK, TEVA y Novartis. GG: ha recibido honorarios por conferencias: GSK, SANOFI, Novartis, Astra, BI. Es dueño y director de un centro de investigaciones por lo que ha recibido honorarios de GSK, Sanofi, Chiesi, BI, Astra, Novartis, Areteia, Insmmed.

Contribuciones de los autores: todos los autores contribuyeron de manera equitativa en la producción de esta guía.

El Editor en Jefe, Dr. Francisco Arancibia, realizó el seguimiento del proceso de revisión y aprobó este artículo.

Referencias

1. Cooper PJ, Figueiredo CA, Rodriguez A et al. Understanding and controlling asthma in Latin America: A review of recent research informed by the SCAALA programme. *Clin Transl Allergy* 2023;13(3):e12232. Doi: 10.1002/ct2.12232.
2. Forno E, Brandenburg DD, Castro-Rodriguez JA et al. Asthma in the Americas: An Update: A Joint Perspective from the Brazilian

- Thoracic Society, Canadian Thoracic Society, Latin American Thoracic Society, and American Thoracic Society. *Ann Am Thorac Soc* 2022;19(4):525–35. Doi: 10.1513/AnnalsATS.202109-1068CME.
3. Ocampo J, Gaviria R, Sánchez J. Prevalence of asthma in Latin America. *Critical look at ISAAC and other studies. Rev Alerg Mex* 2017;64(2):188.
 4. Neffen H, Chahuán M, Hernández DD et al. Key factors associated with uncontrolled asthma—the Asthma Control in Latin America Study. *J Asthma* 2019;0(0):1–10. Doi: 10.1080/02770903.2018.1553050.
 5. Solé D, Aranda CS, Wandalsen GF. Asthma: epidemiology of disease control in Latin America – short review. *Asthma Res Pract* 2017;3(1):4–9. Doi: 10.1186/s40733-017-0032-3.
 6. Nathan RA, Thompson PJ, Price D et al. Taking Aim at Asthma Around the World: Global Results of the Asthma Insight and Management Survey in the Asia-Pacific Region, Latin America, Europe, Canada, and the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(5):734–742.e5.
 7. Asociación Latinoamericana de Tórax. Guía de Práctica Clínica Latinoamericana de Asma Grave. *Respirar*. 2020;12:1–76.
 8. García G, Bergna M, Vásquez JC et al. Severe asthma: adding new evidence – Latin American Thoracic Society. *ERJ Open Res* 2021;7(1):00318–2020. Doi: 10.1183/23120541.00318-2020.
 9. Bate L, Hutchinson A, Underhill J, Maskrey N. How clinical decisions are made. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74(4):614–20. Doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04366.x.
 10. Montaña-Velázquez BB, Figueroa-Morales MA. Fundamentos de la Medicina Basada en Evidencias (MBE). Documento de la serie MBE, 1 de 3. *Gac Mex Oncol* 2014;13(5):274–7.
 11. González-Garay AG, Mayorga-Butrón JL, Ochoa-Carrillo FJ. Revisiones sistemáticas de la literatura, la piedra angular de la medicina basada en evidencia. Documento de la serie Medicina basada en evidencia, 2 de 3. *Gac Mex Oncol* 2015;14(2):103–6.
 12. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: Developing guidelines. *Bmj* 1999;318(7183):593–6. Doi: 10.1136/bmj.318.7183.593.
 13. Shekelle P, Woolf S, Grimshaw JM, Schünemann HJ, Eccles MP. Developing clinical practice guidelines: reviewing, reporting, and publishing guidelines; updating guidelines; and the emerging issues of enhancing guideline implementability and accounting for comorbid conditions in guideline development. *Implement Sci* 2012;7(1):1–7.
 14. Mayorga J, Velasco L, Ochoa F. Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia, cerrando la brecha entre el conocimiento científico y la toma de decisiones clínicas. Documento de la serie MBE, 3 de 3. *Gac Mex Oncol* 2015;6(6):329–34.
 15. Institute of Medicine. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust Developing Trustworthy Guidelines Setting Standards for Trustworthy Guidelines*. Standards. 2011. [Internet]. [Consultado 20 sept 2024]. Disponible en: www.iom.edu/cpgstandards
 16. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *A Guideline Developer's Handbook*. Edinburgh, Scotland: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2015. [Internet]. [Consultado 20 sept 2024]. Disponible en: http://www.sign.ac.uk/assets/sign50_2015.pdf
 17. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithof K. The AGREE reporting checklist: A tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ* 2016;352:i1152. Doi: 10.1136/bmj.i1152.
 18. Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j4008. Doi: 10.1136/bmj.j4008.
 19. Tao H, Yang L, Ping A et al. Interpretation of AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomized or non-randomized studies of healthcare interventions. *Chinese J Evidence-Based Med* 2018;18(1):101–8.
 20. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg* 2014;12(12):1495–9.
 21. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE et al. STARD 2015: An updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *Clin Chem* 2015;61(12):1446–52. Doi: 10.1373/clinchem.2015.246280.
 22. Jović F, Jović A, Rajković V. A contribution to the investigation of algebraic model structures in qualitative space. *MIPRO 2006 - 29th Int Conv Proc Comput Tech Syst Intell Syst* 2006;3(2):90–5.
 23. Whittle JG, Grant AA, Sarll DW, Worthington HV. The Delphi technique: its use in dental health services research assessed in a study to improve care for elderly mentally ill patients. *Community Dent Health* 1987;4(3):205–14.
 24. Khodyakov D, Grant S, Kroger J, Baumanrand M. *RAND Methodological Guidance for Conducting and Critically Appraising Delphi Panels*. Rand 2023. [Internet]. [Consultado 20 sept 2024]. Disponible en: [delphi process.pdf](http://www.rand.org/pubs/monographs/2023/01/01/).
 25. Brouwers MC, Vukmirovic M, Spithoff K, Makarski J. Understanding optimal approaches to patient and caregiver engagement in the development of cancer practice guidelines: A mixed methods study. *BMC Health Serv Res* 2017;17(1):186. Doi: 10.1186/s12913-017-2107-5.
 26. Von Bülow A, Backer V, Bodtger U et al. Differentiation of adult severe asthma from difficult-to-treat asthma – Outcomes of a systematic assessment protocol. *Respir Med* 2018;145:41–7. Doi: 10.1016/j.rmed.2018.10.020
 27. Shiffman RN. *Recognizing Trustworthy Guidelines: The New IOM Standards*. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). A guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2019. (SIGN publication no. 50). [Internet]. [Consultado 20 sept 2024]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>.
 28. NICE. *NICE Methods Manual*. 2014;(October).
 29. Mayorga J, Velasco L, Ochoa F. Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia, cerrando la brecha entre el conocimiento científico y la toma de decisiones clínicas. Documento de la serie MBE, 3 de 3. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2015;6(6):329–34.
 30. Muiser S, Gosens R, van den Berge M, Kerstjens HAM. Understanding the role of long-acting muscarinic antagonists in asthma treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2022;128(4):352–60. Doi: 10.1016/j.anai.2021.12.020.
 31. Singh D, Virchow JC, Canonica GW et al. Determinants of response to inhaled extrafine triple therapy in asthma: analyses of TRI-MARAN and TRIGGER. *Respir Res* 2020;21(1):285. Doi: 10.1186/s12931-020-01558-y.
 32. Lee LA, Bailes Z, Barnes N et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(1):69–84. Doi: 10.1016/S2213-2600(20)30389-1.
 33. Oba Y, Maduke T, Anwer S, Patel T, Dias S. Effectiveness and tolerability of dual and triple combination inhaler therapies compared with each other and varying doses of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;12(12):CD013799. Doi: 10.1002/14651858CD013799.pub2.
 34. Plaza Moral V, Alobid I, Álvarez Rodríguez C et al. Guía Española para el manejo del asma. GEMA 5.4. [Internet]. [Consultado 20 sept 2024]. Disponible en: www.gemasma.com
 35. Menzies-Gow A, Hoyte FL, Price DB et al. Clinical Remission in Severe Asthma: A Pooled Post Hoc Analysis of the Patient Journey with Benralizumab. *Adv Ther* 2022;39(5):2065–84.
 36. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145(3):757–65. Doi: 10.1016/j.jaci.2019.12.006.
 37. Thomas D, McDonald VM, Pavord ID, Gibson PG. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? *Eur Resp J* 2022;60(5):2102583. Doi: 10.1183/13993003.02583-2021.
 38. Canonica GW, Blasi F, Carpagnano GE et al. Severe Asthma Network Italy Definition of Clinical Remission in Severe Asthma: A Delphi Consensus. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023;11(12):3629–37. Doi: 10.1016/j.jaip.2023.07.041.
 39. Álvarez-Gutiérrez F, Casas-Maldonado F, Soto-Campos G et al. and the REMAS GROUP Spanish Consensus on Remission in Asthma (REMAS). *Arch Bronconeumol* 2024;60(8):503-509. Doi: 10.1016/j.arbres.2024.04.002.
 40. Agache I, Akdis CA, Akdis M et al. EAACI Biologicals Guidelines—Recommendations for severe asthma. *Allergy* 2021;76(1):14–44.
 41. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023 (GINA, 2023)*. [Internet]. [Consultado 20 sept 2024]. Disponible en: www.ginasthma.org
 42. Mattei L, Suehs CM, Alagha K et al. Anti-interleukin 5 therapies failure criteria in severe asthma: a Delphi-consensus study. *Ther Adv Respir Dis* 2021;15:175346662110497.

43. Akaba T, Kondo M, Kobayashi F et al. Characteristics of patients with severe asthma who experienced treatment failure with omalizumab. *Pulm Pharmacol Ther* 2021;68:102032.
44. Eger K, Kroes JA, ten Brinke A, Bel EH. Long-Term Therapy Response to Anti-IL- 5 Biologics in Severe Asthma—A Real-Life Evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(3):1194–1200. Doi: 10.1016/j.jaip.2020.10.010.
45. Khaleva E, Rattu A, Brightling C et al. Definitions of non-response and response to biological therapy for severe asthma: a systematic review. *ERJ Open Res* 2023;9(3):00444–2022. Doi: 10.1183/23120541.00444-2022.
46. Annesi-Maesano I, Cecchi L, Biagioni B et al. Is exposure to pollen a risk factor for moderate and severe asthma exacerbations? *Allergy* 2023;78(8):2121-2147. Doi: 10.1111/all.15724.
47. Yang F, Busby J, Heaney LG et al. Factors Associated with Frequent Exacerbations in the UK Severe Asthma Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(7):2691-2701.e1. Doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.062.
48. Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE. Recent asthma exacerbations: A key predictor of future exacerbations. *Respir Med* 2007;101(3):481–9. Doi: 10.1016/j.rmed.2006.07.005.
49. Nakwan N. Impact of asthma severity as risk factor to future exacerbations in patients admitted for asthma exacerbation. *Multidiscip Respir Med* 2021;1:16.
50. Couillard S, Laugerud A, Jabeen M et al. Derivation of a prototype asthma attack risk scale centred on blood eosinophils and exhaled nitric oxide. *Thorax* 2022;77(2):199–202. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-217325.
51. Henriksen DP, Bodtger U, Sidenius K et al. Efficacy of omalizumab in children, adolescents, and adults with severe allergic asthma: a systematic review, meta-analysis, and call for new trials using current guidelines for assessment of severe asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020;16(1):49. Doi: 10.1186/s13223-020-00442-0.
52. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014(1):CD003559. Doi: 10.1002/14651858.CD003559.pub4.
53. Calzetta L, Aiello M, Frizzelli A, Bertorelli G, Rogliani P, Chetta A. Oral Corticosteroids Dependence and Biologic Drugs in Severe Asthma: Myths or Facts? A Systematic Review of Real-World Evidence. *Int J Mol Sci* 2021;22(13):7132.
54. Yilmaz I. Biologics for oral corticosteroid-dependent asthma. *Allergy Asthma Proc* 2020;41(3):151–7.
55. Phinyo P, Krikeerati T, Vichara-Anont I, Thongngarm T. Efficacy and Safety of Biologics for Oral Corticosteroid-Dependent Asthma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024;12(2):409–20. Doi: 10.1016/j.jaip.2023.11.007.
56. Parnes J, Molfino NA, Colice G, Martin U, Corren J, Menzies-Gow A. Targeting TSLP in Asthma. *J Asthma Allergy* 2022;15:749–65. Doi: 10.2147/JAA.S275039.
57. Zoumot Z, Al Busaidi N, Tashkandi W et al. Tezepelumab for Patients with Severe Uncontrolled Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Asthma Allergy* 2022;15:1665–79. Doi: 10.2147/JAA.S378062.
58. Pitre T, Jassal T, Angjeli A et al. A comparison of the effectiveness of biologic therapies for asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2023;130(5):595–606. Doi: 10.1016/j.anai.2022.12.018.
59. Menzies-Gow A, Steenkamp J, Singh S et al. Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison. *J Med Econ* 2022;25(1):679–90.
60. Plaza V, Trigueros J and GEMAFORUM task force. Use of Triple Therapy in Asthma: The GEMAFORUM V Task Force. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2024;34(4):257-260. Doi: 10.18176/jiaci.0975.