

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA  
Latinoamericana de

# Asma Grave

Basada en Evidencia

2020

[ALAT–Asthma Guideline: an evidence–based assesment]

SOCIEDADES PARTICIPANTES

*Asociación Latinoamericana de Tórax*  
*Asociación Argentina de Medicina Respiratoria*  
*Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax*  
*Sociedad Dominicana de Neumología y Cirugía de Tórax*  
*Sociedad Peruana de Neumología*  
*Sociedad Uruguaya de Neumología*  
*Asociación Costarricense de Neumología y Cirugía de Tórax*  
*Asociación Nicaragüense de Neumología*  
*Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias*  
*Asociación Panameña de Neumología y Cirugía de Tórax*  
*Asociación Guatemalteca de Neumología y Cirugía de Tórax*  
*Asociación Hondureña de Neumología y Cirugía de Tórax*  
*Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax*  
*Sociedad Brasileira de Neumología y Tisiología*

### **Financiación**

Este documento ha sido financiado por AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Novartis, Sanofi. Los patrocinadores no han influido ni han tenido participación en ninguna etapa de la elaboración de la guía. Los autores no han recibido remuneración por su participación en la elaboración de esta actualización.

### **Correspondencia:**

*Dr. Gabriel García*

Director Departamento Asma ALAT

2020-2022

asma@alatorax.org

Número especial de la Revista Educativa de ALAT

# respirar

© **Asociación Latinoamericana de Tórax. Septiembre 2020**

www.alatorax.org

ISSN: 1688-6402

**Todos los derechos reservados.**

Prohibida su reproducción sin autorización del editor

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA  
**Asma Grave – 2020**

*Basada en Evidencia*

**(LatinASMA – 2020)**

[ALAT–Asthma Guideline: an evidence–based assesment]

*Septiembre 2020*  
Publicación Oficial de la  
Asociación Latinoamericana  
de Tórax (ALAT)



# Autores

## COMITÉ EJECUTIVO

**Gabriel García.** Especialista en Neumonología. Director del Departamento de Asma ALAT. Jefe de Servicio de Neumonología. Hospital Rodolfo Rossi, La Plata, Argentina.

**Juan Carlos Vázquez García.** Neumólogo. Director de Enseñanza, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias México. Profesor Titular de Neumonología, Universidad Nacional Autónoma de México-INER. Neumólogo Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México. México.

**Miguel Ángel Bergna.** Especialista en Neumonología. Director del Hospital del Tórax Dr. Antonio Cetrángolo. Vicente López, Argentina.

## GRUPO NUCLEAR

**María del Carmen Cano Salas.** Neumóloga Pediatra. Jefa del Departamento de Formación de Posgrado, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias INER, Ciudad de México, México.

**José Luis Miguel.** Neumólogo. Jefe Clínica de Asma del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias INER, Ciudad de México, México. Representante de la Sociedad Mexicana de Neumonología y Cirugía de Tórax (SMNyCT).

**Carlos Andrés Celis Preciado.** Internista, Neumólogo, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá Colombia. Profesor Asistente Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

**Manuel Barros Monge.** Especialista en Neumonología. Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Hospital Van Buren. Chile.

**Natalia García Batista.** Neumóloga. Clínica universitaria Unión Médica. Santiago, República Dominicana. Representante de la Sociedad Dominicana de Neumonología y Cirugía de Tórax (SDNCT)

**Ignacio Zabert.** Especialista en Neumonología. CET (Centro de Enfermedades del Tórax) Neuquén, Argentina, Ayudante de Primera, Cátedra de Fisiología, Facultad de Medicina Universidad Nacional del Comahue, Argentina. Representante de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR)

**Agustín Acuña Izcaray.** Neumólogo. Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela. Venezuela.

**José Luis Mayorga.** Médico Adscrito al Servicio de Otorrinolaringología, Instituto Nacional de Pediatría, Profesor Adjunto subespecialidad de Otorrinolaringología Pediátrica, Profesor Asociado, Universidad Nacional Autónoma de México.

## GRUPO AMPLIADO

**Renato Casanova Mendoza.** Neumólogo. Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima, Perú. Representante de la Sociedad Peruana de Neumonología (SPN).

**Martha Gutiérrez.** Neumóloga. Cátedra de Neumonología, Hospital Maciel, Universidad de la República, Uruguay. Representante de la Sociedad Uruguaya de Neumonología (SUNEUMO).

**María Felicia Montero Arias.** Neumóloga. Hospital México, CCSS, San José, Costa Rica. Representante de la Asociación Costarricense de Neumonología y Cirugía de Tórax (ACNCT).

**Luzcenelia Urtecho Pérez.** Neumóloga. Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca. Nicaragua. Representante de Asociación Nicaragüense de Neumonología (ANINE).

**Miguel Antúnez.** Medicina Interna-Broncopulmonar, Servicio Enfermedades Respiratorias Clínica Alemana de Santiago, Hospital Padre Hurtado, Santiago, Chile. Representante de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias (SerChile).

**Victoria Williams Derby.** Neumóloga. Caja de Seguro Social Panamá, Panamá. Representante de la Asociación Panameña de Neumonología y Cirugía de Tórax (APNYCT).

**Alejandra Villatoro Amézquita.** Neumóloga. Jefa de Neumonología Pediátrica. Hospital Roosevelt. Guatemala. Representante de la Asociación Guatemalteca de Neumonología y Cirugía de Tórax (NeumoGuate).

**Luis Motiño.** Neumólogo. Instituto Hondureño de Seguridad Social. Honduras. Representante de la Asociación Hondureña de Neumonología y Cirugía de Tórax.

**María Alenita de Oliveira.** Neumóloga. Representante de la Sociedad Brasileira de Neumonología y Tisiología (SBPT).

**Diana Rey Sánchez.** Neumóloga. Representante de la Asociación Colombiana de Neumonología y Cirugía de Tórax (ASONEUMOCITO).

**Marisol Arroyo.** Neumóloga. A2DAHT Iberoamerican Agency for Development & Assessment of Health Technology, Project manager, Ciudad de México, México. Servicio de Neumonología en la Unidad Funcional de Oncología Torácica en Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México.

**Mario Rodríguez.** A2DAHT Iberoamerican Agency for Development & Assessment of Health Technology, Project manager, Ciudad de México, México.

# Contenido

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Autores</b>   | <b>4</b>  |
| <b>Resumen</b>   | <b>7</b>  |
| <b>Introducción</b>  | <b>9</b>  |
| <b>Material y métodos</b>  | <b>11</b> |
| Definición de alcances   | 13        |
| Preguntas Clínicas Estructuradas   | 13        |
| Evaluación de calidad y jerarquización de la evidencia   | 15        |
| Extracción de la evidencia y análisis  | 16        |
| Consenso Formal de Expertos  | 16        |
| Redacción de las recomendaciones   | 17        |
| Programa de involucramiento de los pacientes   | 17        |
| Recomendaciones Clínicas y Evidencia Científica  | 17        |
| Cuerpo de la evidencia   | 17        |
| <b>Resultados</b>  | <b>19</b> |
| <b>Recomendaciones clínicas</b>  | <b>25</b> |
| Definiciones   | 25        |
| <b>PREGUNTA CLÍNICA 1.</b>   |           |
| ¿Cuál es la definición de asma grave?  | 25        |
| <b>PREGUNTA CLÍNICA 2.</b>   |           |
| ¿Cuáles son los criterios que establecen el diagnóstico de asma grave no controlada?   | 28        |
| <b>PREGUNTA CLÍNICA 3.</b>   |           |
| ¿Cuáles son los factores de riesgo identificados y asociados al desarrollo de asma grave?  | 31        |
| <b>PREGUNTA CLÍNICA 4.</b>   |           |
| ¿Cuáles son los fenotipos de asma grave?   | 34        |
| <b>PREGUNTA CLÍNICA 5.</b>   |           |
| ¿Cuáles son los biomarcadores predictores de respuesta al tratamiento del paciente con asma grave?   | 36        |
| <b>PREGUNTA CLÍNICA 6.</b>   |           |
| ¿Cuál es la indicación del uso a demanda de la terapia combinada del ICS y formoterol asociado al tratamiento de mantenimiento ICS y LABA en pacientes con asma grave? | 40        |
| <b>PREGUNTA CLÍNICA 7.</b>   |           |
| ¿Existe algún beneficio adicional de agregar teofilina al esquema de tratamiento con ICS-LABA en pacientes con asma grave?   | 41        |
| <b>PREGUNTA CLÍNICA 8.</b>   |           |
| ¿Existe algún beneficio adicional de agregar antileucotrienos al esquema de tratamiento con ICS-LABA en pacientes con asma grave?                                      | 43        |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>PREGUNTA CLÍNICA 9.</b>  |           |
| ¿Existe algún beneficio adicional de agregar un anticolinérgico de larga duración (tiotropio) al esquema de tratamiento con ICS-LABA en pacientes con asma grave?   | 45        |
| <b>PREGUNTA CLÍNICA 10.</b>   |           |
| ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales anti IgE en el tratamiento de pacientes niños y adultos con asma grave?  | 47        |
| <b>PREGUNTA CLÍNICA 11.</b>   |           |
| ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales anti IL-5 en el tratamiento de pacientes niños y adultos con asma grave?   | 49        |
| <b>PREGUNTA CLÍNICA 12.</b>   |           |
| ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales antireceptor IL-5 en el tratamiento de pacientes niños y adultos con asma grave?   | 52        |
| <b>PREGUNTA CLÍNICA 13.</b>   |           |
| ¿Cuál es la eficacia y seguridad de agregar metotrexato en el tratamiento de pacientes niños y adultos con asma grave?  | 55        |
| <b>PREGUNTA CLÍNICA 14.</b>   |           |
| ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales anti IL-4 e IL-13 en el tratamiento de pacientes niños y adultos con asma grave?   | 56        |
| <b>PREGUNTA CLÍNICA 15.</b>   |           |
| ¿Cuál es la eficacia de los macrólidos en coadyuvancia al esquema ICS-LABA en el tratamiento de pacientes niños y adultos con asma grave?   | 59        |
| <b>PREGUNTA CLÍNICA 16.</b>   |           |
| ¿Cuál es la eficacia de la termoplastia bronquial en coadyuvancia al esquema de los corticoesteroides inhalados (ICS) + Beta2 agonistas de larga acción (LABA) en el tratamiento de pacientes adultos con asma grave? | 61        |
| <b>Discusión</b>  | <b>65</b> |
| Investigación Futura  | 71        |
| Actualización   | 71        |
| Información importante  | 72        |
| <b>Referencias</b>  | <b>73</b> |



## Resumen

El asma grave (AG) constituye una entidad que aumenta el riesgo de exacerbaciones y de exacerbaciones graves, la incidencia de eventos adversos asociados al tratamiento y afecta de manera importante la calidad de vida de los pacientes.

En Latino América se ha reportado que alrededor del 31% de los pacientes asmáticos no están satisfactoriamente controlados en centros especializados y que una proporción importante son clasificados como con AG.

Este documento constituye la Guía de Práctica Clínica (GPC) elaborada por iniciativa de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) en colaboración con la Agencia Iberoamericana de Desarrollo y Evaluación de Tecnologías en Salud, con la finalidad de establecer recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible y consensuadas por un grupo de expertos representantes de la mayoría de los países latinoamericanos y sociedades médicas locales.

Entre los objetivos de este documento se encuentran el proveer recomendaciones para una mejor clasificación de los pacientes asmáticos graves, proponer las pruebas diagnósticas para una mejor fenotipificación de los mismos y establecer recomendaciones para el tratamiento farmacológico basado en la mejor evidencia disponible al momento para lograr mejores resultados en los pacientes con AG.

Se integró un Grupo de Desarrollo de la Guía (GDG) de expertos clínicos de manera interdisciplinaria y metodólogos con experiencia en revisiones sistemáticas de la literatura y el desarrollo de guías de práctica clínica. Se empleó el Panel Delphi modificado para lograr un nivel de consenso adecuado en cada una de las 16 recomendaciones contenidas en esta GPC.

**Palabras clave:** Asma grave, asma de difícil control, asma no controlada, guías de práctica clínica, Asociación Latinoamericana de Tórax.





# Introducción

El asma es un problema de salud global, con alrededor de 300 millones de personas afectadas, sus complejos mecanismos fisiopatológicos, diversos factores de exposición ambiental y geográfica, edad de inicio, carga genética, acceso a servicios de salud de calidad, comorbilidades, adherencia al tratamiento y respuesta al mismo, y gravedad de sus distintos fenotipos clínicos contribuyen a que el asma tenga un impacto muy importante en los sistemas de salud de todos los países alrededor del mundo.<sup>[1]</sup> El asma grave constituye aproximadamente el 5% de la población de asmáticos, lo que representa un desafío clínico y a su vez una carga sanitaria importante, con el consiguiente aumento de la morbimortalidad de dicha enfermedad. diversos esfuerzos internacionales dieron origen a conceptos sobre las características clínicas de los pacientes referidos usualmente como con “asma grave”, “asma resistente al tratamiento”, “asma refractaria” o “asma de difícil control”.<sup>[1-2]</sup> Una reunión convocada por la Organización Mundial de la Salud define el asma grave como “el asma no controlada que puede resultar en el riesgo de exacerbaciones frecuentes o muerte, eventos adversos derivados del empleo de medicamentos y/o afectación crónica de la salud”.<sup>[1]</sup> La GPC publicada en 2014 por la Sociedad Americana de Tórax (ATS, por sus siglas en inglés) y la Sociedad Respiratoria Europea (ERS, por sus siglas en inglés) establecen la definición “de asma grave cuando el diagnóstico ha sido establecido, se han evaluado las comorbilidades y el paciente requiere altas dosis de corticoesteroides inhalados (ICS por sus siglas en inglés) además de un segundo medicamento de control y/o corticoesteroides sistémicos para prevenir que el paciente no alcance el control de la enfermedad y/o que permanezca así a pesar del tratamiento adecuado”.<sup>[3]</sup>

La prevalencia del asma en Latinoamérica ha sido reportada con una media de 17,3% (6-7 años) y de 15,8% (13-14 años)<sup>[4]</sup>, aunque los estudios epidemiológicos en adultos son limitados (México 5%, Colombia 6,3%).<sup>[5]</sup> Un estudio recientemente publicado por Neffen et al. encontró que aún en centros especializados la proporción de pacientes con asma controlada no es satisfactoria (43,4%, IC95% 39,0, 47,4) y haber sido diagnosticados con asma grave (RMA 1,59, IC95%).<sup>[6]</sup> Un aspecto relevante del estudio es que el 31% de los pacientes fueron catalogados como con asma gra-

ve, de acuerdo con los criterios ERS/ATS, por parte de los especialistas (35,9% de los pacientes controlados y 64,1% de los pacientes no controlados).

Un estudio llevado a cabo en 11 países latinoamericanos (AIRLA) a través de encuestas telefónicas a 46.275 familias, dio como resultado que el 56% de los que respondieron reportó síntomas diarios, 51% experimentó despertares nocturnos, y casi la mitad había acudido al médico, al servicio de urgencias o habían sido hospitalizados por exacerbación del asma el año previo.<sup>[7]</sup> Otros estudios coinciden que en Latinoamérica existe un control del asma poco satisfactorio y una pobre concientización de la gravedad de la enfermedad por parte de los pacientes en la región. De igual manera, la adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica es baja por parte de los médicos y los pacientes.<sup>[8]</sup>

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 haya reunido a un grupo de expertos de toda la región con la finalidad de desarrollar una guía de práctica clínica sobre diagnóstico y manejo de asma grave. El objetivo de este documento es el de ayudar a la reducción de la morbilidad y mortalidad de la enfermedad en Latinoamérica al intentar mejorar el conocimiento de la misma en los profesionales y al colaborar con el sistema de salud a gestionar una selección y adquisición de recursos más precisos y convenientes a través de recomendaciones basadas en evidencia científica para apoyarles en la toma de decisiones.

## Material y métodos

Las Guías de Práctica Clínica requieren un protocolo bien establecido para su desarrollo. La experiencia clínica lleva un proceso de aprendizaje e integración del conocimiento que requiere de tiempo y que se va perfeccionando progresivamente hasta obtener las habilidades diagnósticas y terapéuticas para un mejor cuidado de los pacientes<sup>[9]</sup> y requiere herramientas que faciliten la incorporación de todo el conocimiento científico que va surgiendo a la toma de decisiones clínicas en nuestros pacientes.<sup>[10]</sup> Las Revisiones Sistemáticas de la Literatura (RS) contienen protocolos de investigación explícitos, rigurosos y exhaustivos para identificar y evaluar de forma crítica, así como sintetizar los estudios relevantes convirtiéndose en la piedra angular de la Medicina Basada en Evidencia.<sup>[11]</sup> Nuestra meta fue la realización de un documento que cumpla con los estándares internacionales<sup>[12-15]</sup> descritos en el reporte del Instituto Nacional de Medicina de Estados Unidos de Norteamérica (IOM, por sus siglas en inglés).<sup>[15]</sup> El objetivo primordial de las GPC es cerrar la brecha entre el conocimiento científico y la toma de decisiones por parte de profesionales de la salud y pacientes, apoyar en los procesos de educación médica, auxiliar a los desarrolladores de políticas públicas y administradores para hacer más eficiente el uso de recursos y decidir sobre las tecnologías en salud más costo eficientes.<sup>[14]</sup>

Las Guías de Práctica Clínica requieren que a la mejor evidencia disponible se le incorpore la mejor experiencia clínica.<sup>[12-14]</sup> En nuestro documento, la clasificación de la evidencia científica se llevó a cabo tomando en cuenta la clasificación desarrollada por la Red Colegiada para el Desarrollo de Guías de Escocia (SIGN, por sus siglas en inglés) (Tabla 1); en ella se otorga el nivel más alto de evidencia a las RS de estudios clínicos controlados (ECA) con muy bajo riesgo de sesgo, y así va disminuyendo la calidad de la evidencia, pasando por ECAs con alto riesgo de sesgo, estudios de cohortes, casos y controles hasta llegar a los estudios no analíticos como las series de casos y los reportes de casos, y en el nivel inferior de la evidencia la opinión de los expertos.<sup>[16]</sup>

**Tabla 1.**

Sistema de Grado de Evidencia. SIGN 50

Modificado de Scottish Inter-collegiate Guidelines Network (SIGN). A guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2019. (SIGN publication no. 50). [November 2019]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>

| Niveles de evidencia          |   |
|-------------------------------|---|
| 1++                           | Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo  |
| 1+                            | Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo  |
| 1-                            | Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo  |
| 2++                           | Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o de casos y controles de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal |
| 2+                            | Estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal   |
| 2-                            | Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo  |
| 3                             | Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos  |
| 4                             | Opinión de expertos   |
| Fuerza de las recomendaciones |   |
| A                             | Al menos un metanálisis, revisión sistemática de ECA, o ECA de nivel 1 ++, directamente aplicables a la población diana, o evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 1 +, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados                 |
| B                             | Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2++, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 1 ++ o 1 +   |
| C                             | Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2+, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2++   |
| D                             | Evidencia de nivel 3 o 4. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2+   |

## GRUPO DE DESARROLLO DE LA GUÍA

El Grupo de Desarrollo de la Guía (GDG) fue compuesto por médicos neumólogos expertos en asma, miembros del Departamento de Asma de la Asociación Latinoamericana de Tórax y expertos metodólogos con experiencia en el desarrollo de Revisiones Sistemáticas de la Literatura (RS) y GPC. (Figura 1). Un grupo base ('*core group*') se reunió en múltiples ocasiones a distancia a través de una plataforma "*on line*" para definir el modo de trabajo, los tiempos y la distribución de las responsabilidades. Se llevaron a cabo dos reuniones presenciales; en la primera se consensuó

**Figura 1.**

Proceso general de desarrollo de la GPC

Modificado de 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.



el documento de alcances y la lista de preguntas clínicas y en la segunda se revisó a detalle el contenido y redacción de las recomendaciones avaladas en el proceso de Panel Delphi Modificado (PD). Los metodólogos estuvieron presentes en las reuniones del Grupo, pero no participaron en la formulación de recomendaciones y no tuvieron derecho de voto. Todos los miembros del panel revelaron sus conflictos de intereses. Las personas con conflictos de interés relevantes participaron en las discusiones sobre la evidencia, pero no participaron en la formulación de recomendaciones relacionadas con las preguntas.

## DEFINICIÓN DE ALCANCES

El GDG 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 incluyó en el documento. **(ANEXO A)**.

## PREGUNTAS CLÍNICAS ESTRUCTURADAS

El GDG desarrolló de forma consensuada el listado completo de preguntas clínicas que desarrollen el tema para abordar la guía. Se buscó que las preguntas clínicas sean 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 GDG evitó introducir aspectos nuevos que no incluidos en el documento de alcance de la guía. Se consideró el esquema PICO en la mayoría de las preguntas.

## 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.<sup>[11]</sup> 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 estudio que ayuden a responder, aunque con menos confianza en los resultados, siguiendo los modelos de clasificación de la evidencia. **(ANEXO B).**

La revisión bibliográfica preliminar incluyó la localización de GPC relevantes que existían 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. **(ANEXO B).**

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. Se consultaron para la identificación de Guías de Práctica Clínica: En el Reino Unido el *Guidelines Finder National Electronic Library for Health*, en España Guiasalud. Trip Database. Se consultaron también las bases de datos de las principales sociedades y academias del área de especialidad a nivel internacional en búsqueda de GPC publicadas. Se consultaron NICE (*National Institute for Clinical Excellence*, Instituto Nacional para la Excelencia Clínica del Reino Unido), SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, Red Escocesa Intercolegiada sobre Guías de Práctica Clínica), ICSI (*Institute for Clinical System Improvement*, Instituto para la mejora de los sistemas clínicos) en EEUU, el Consejo Nacional Australiano de Salud e Investigación Médica de Australia (*National Health and Medical Research Council* de Australia), NZGG (*New Zealand Guidelines Group*, Grupo sobre Guías de Nueva Zelanda).

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 HTAs de alta calidad.

Solamente en los casos donde las preguntas clínicas no encontraron una RS pa-

ra 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 2017*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, and *the Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE) (Issue 1 2017), Medline 1950-2019 (OVID), Embase 1980-2019 (OVID), Cinahl 1982-2019 (NLH Search 2.0), LILACS (1998 to 2019), ARTEMISA (1999 to 2019), SCIELO (1999 to 2019).

## 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*

**Tabla 2.**

Tipos de recomendaciones

Modificado de Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). A guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2019. (SIGN publication no. 50). [November 2019]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>

| Evidencia y acuerdo de juicio   | Recomendación  |
|---|--|
| Las consecuencias indeseables superan claramente las consecuencias deseables  | <b>Recomendación fuerte en contra</b>  |
| Las consecuencias indeseables probablemente superen las consecuencias deseables.  | <b>Recomendación condicional en contra</b>   |
| El equilibrio entre las consecuencias deseables e indeseables es muy equilibrado o incierto.  | <b>Recomendación para investigación y posiblemente recomendación condicional para uso restringido a ensayos clínicos</b> |
| Las consecuencias deseables probablemente superen las consecuencias indeseables.  | <b>Recomendación condicional para</b>  |
| Las consecuencias deseables superan claramente las consecuencias indeseables.   | <b>Recomendación fuerte para</b>   |
| Redacción de recomendaciones  |  |
| <b>Recomendaciones “fuertes”:</b> cuando exista la confianza de que, para la gran mayoría de las personas, la intervención / acción hará más bien que mal (o más daño que bien). La recomendación debe ser claramente directiva e incluir “debería / no debería” en la redacción. |  |
| <b>Recomendaciones “condicionales”:</b> donde la intervención / acción hará más bien que mal, para la mayoría de los pacientes. Las recomendaciones condicionales deben incluir “debe considerarse” en la redacción   |  |

*Guidelines for Research & Evaluation*). En el caso de las RS se empleó la herramienta AMSTAR II (*assessing the methodological quality of systematic reviews*). 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 observacionales.<sup>[17-21]</sup> (Tabla 2).

Se han publicado una gran cantidad de clasificaciones para evaluar la calidad de la evidencia, 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. (Tabla 1).

### 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 GDG 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 meta-análisis reportados en las mismas para determinar el tamaño del efecto global, ya fuere 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 a los distintos desenlaces definidos por el GDG. 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.

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.

### CONSENSO FORMAL DE EXPERTOS

Se llevó a cabo un Panel Delphi modificado como proceso para recoger la opinión de los expertos.<sup>[22-24]</sup> Los miembros del GDG recibió 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 expertos clínicos asignó una calificación utilizando una "escala de Liker" del 1-9 de acuerdo al grado de acuerdo que tuvieron en el contenido, aplicabilidad, redacción y actualidad de cada una de las recomendaciones clínicas. Se llevó a cabo el cálculo de la media con sus intervalos de confianza, mediana, moda, recorrido de los rangos intercuartiles 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 GDG llevaron el control de la interacción entre los participantes procesando la información y filtrando el contenido relevante, modificaron las recomendaciones de acuerdo a 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.<sup>[22-24]</sup>

### **REDACCIÓN DE LAS RECOMENDACIONES**

Los miembros del GDG se reunieron en diversas ocasiones para revisar el cúmulo de evidencia que responde a las preguntas clínicas estructuradas y de acuerdo al nivel de evidencia poder determinar el grado de recomendación y la redacción de las mismas. Las recomendaciones clínicas brindan lineamientos para los tomadores de decisión, es por ello que el GDG tuvo cuidado en que la redacción de las mismas evitará ambigüedad al momento de la redacción. Se tomó en cuenta la evidencia científica, pero el GDG 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.

### **PROGRAMA DE INVOLUCRAMIENTO DE LOS PACIENTES**

La Asociación Latinoamericana de Tórax invitó a una organización en México con una larga trayectoria de trabajo en buscar la mejoría de la calidad de la atención clínica para mejorar la salud de los pacientes. Representantes de esta sociedad se reunieron con representantes del GDG para revisar con detalle cada una de las recomendaciones clínicas. Los pacientes propusieron modificaciones a las mismas y el GDG llevó a cabo las modificaciones que consideraran pertinentes.<sup>[25]</sup>

### **RECOMENDACIONES CLÍNICAS Y EVIDENCIA CIENTÍFICA**

La siguiente sección presenta las recomendaciones que se hacen con respecto a los tópicos mencionados previamente.

### **CUERPO DE LA EVIDENCIA**

Se llevó a cabo búsquedas para identificar Guías de Práctica Clínica en las bases de datos descritas anteriormente. Además, se implementaron 8 estrategias de búsqueda exhaustiva de la Literatura en Pubmed y Embase (**ANEXO B**) para identificar revisiones sistemáticas de la literatura con o sin meta-análisis o estudios clínicos

controlados de acuerdo a 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.

Se encontraron 157 RS en Pubmed y 21 RS en Embase con las estrategias de búsqueda empleadas. Se llevaron a cabo estrategias de búsqueda específicas para algunas de las intervenciones terapéuticas para complementar la información y se encontraron 167 RS adicionales. En algunos casos, como en el de los antileucotrienos y teofilina, se condujeron estrategias de búsqueda para identificar ECA y se ubicaron 301 abstracts.

# Resultados

Con el fin de establecer una correcta confección del cuerpo de la guía se seleccionaron 17 preguntas clínicas (Tabla 3). Se encontraron 157 RS en Pubmed, 21 RS en

**Tabla 3.**

Guía ALAT de Asma Grave 2020. Preguntas

|     |  |
|-----|--|
| 1.  | ¿Cuál es la definición de asma grave?  |
| 2.  | ¿Cuáles son los criterios que establecen el diagnóstico de asma no controlada?   |
| 3.  | ¿Cuáles son los criterios que establecen el diagnóstico de asma difícil de tratar?   |
| 4.  | ¿Cuáles son los factores de riesgo identificados y asociados al desarrollo de asma grave?  |
| 5.  | ¿Cuáles son los fenotipos de asma grave?   |
| 6.  | ¿Cuáles son los biomarcadores predictores de respuesta al tratamiento del paciente con asma grave?   |
| 7.  | ¿Cuál es la indicación del uso a demanda de la terapia combinada del ICS y formoterol asociado al tratamiento de mantenimiento ICS y LABA en pacientes con asma grave? |
| 8.  | ¿Existe algún beneficio adicional de agregar teofilina en pacientes con asma grave?  |
| 9.  | ¿Existe algún beneficio adicional de agregar antileucotrienos en pacientes con asma grave?   |
| 10. | ¿Existe algún beneficio adicional de agregar anticolinérgicos de larga duración (tiotropio) al esquema de tratamiento con ICS y LABA en pacientes con asma grave?      |
| 11. | ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales anti Ig E en el tratamiento de pacientes niños y adultos con asma grave?                              |
| 12. | ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales anti IL-5 en el tratamiento de pacientes niños y adultos con asma grave?                              |
| 13. | ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales anti receptor IL-5 en el tratamiento de pacientes niños y adultos con asma grave?                     |
| 14. | ¿Cuál es la eficacia y seguridad del metotrexato en el tratamiento de pacientes niños y adultos con asma grave?  |
| 15. | ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales anti IL-4 e IL-13 en el tratamiento de pacientes niños y adultos con asma grave?                      |
| 16. | ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los macrólidos en el tratamiento de pacientes niños y adultos con asma grave?  |
| 17. | ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la termoplastia bronquial en el tratamiento de pacientes niños y adultos con asma grave?   |

**Tabla 4.**

Resultados del Panel Delphi.  
Estadísticas del Panel Delphi modificado (sobre 17 preguntas iniciales)

NO: Número Original de la Pregunta  
NF: Número Final de la Pregunta  
E: Pregunta eliminada por acuerdo del GDG.  
Se calculó la media y el porcentaje de acuerdo del Panel Delphi modificado. Las preguntas 1 y 10 sufrieron cambios importantes después de la segunda ronda, por lo que el GDG decidió llevar a cabo una tercera ronda en ambas preguntas.

| Pregunta Número  | Round 1 |          | Round 2 |          | Round 3 |          |
|------------------|---------|----------|---------|----------|---------|----------|
|                  | Media   | Acuerdo% | Media   | Acuerdo% | Media   | Acuerdo% |
| NO -1<br>NF-1    | 7.0     | 67       | 7.4     | 89       | 8.5     | 100      |
| NO -2<br>NF -2   | 7.0     | 67       | 7.2     | 78       |         |          |
| NO -3<br>NF-E    | 6.2     | 56       | 6.4     | 72       | E       | E        |
| NO -4<br>NF -3   | 7.4     | 83       |         |          |         |          |
| NO -5<br>NF-4    | 6.6     | 78       | 7.6     | 83       |         |          |
| NO -6<br>NF -5   | 7.5     | 83       |         |          |         |          |
| NO -7<br>NF-6    | 7.5     | 78       |         |          |         |          |
| NO -8<br>NF-7    | 8.3     | 89       |         |          |         |          |
| NO -9<br>NF-8    | 7.4     | 83       |         |          |         |          |
| NO -10<br>NF-9   | 6.1     | 56       | 7.6     | 94       | 8.3     | 100      |
| NO -11<br>NF-10  | 7.3     | 78       |         |          |         |          |
| NO -12<br>NF -11 | 7.9     | 89       |         |          |         |          |
| NO -13<br>NF-12  | 8.1     | 89       |         |          |         |          |
| NO -14<br>NF-13  | 8.7     | 100      |         |          |         |          |
| NO -15<br>NF-14  | 7.4     | 78       |         |          |         |          |
| NO -16<br>NF-15  | 7.0     | 67       | 7.6     | 89       |         |          |
| NO -17<br>NF-16  | 7.3     | 78       |         |          |         |          |

Embase, 497 en Tripdatabase y 4 bases de datos con las estrategias de búsqueda empleadas. Se llevaron a cabo estrategias de búsqueda específicas para algunas de las intervenciones terapéuticas para complementar la información y se encontraron 167 RS adicionales. En algunos casos, como en el de los antileucotrienos y teofilina, se condujeron estrategias de búsqueda para identificar ECA y se ubicaron 301 abstracts.

Se realizaron tres rondas del Panel Delphi modificado. De las 17 preguntas clínicas analizadas, solo una, la pregunta 3, referente a la definición de asma de difi-

**Tabla 5.**

Sumario.  
Recomendaciones y nivel  
de evidencia

Preguntas 1 a 16.

| # | Recomendación   | Nivel de Evidencia | Grado de Recomendación | Juicio      |
|---|---|--------------------|------------------------|-------------|
| 1 | Se define como Asma Grave al asma que requiere altas dosis de corticoesteroides inhalados en combinación de un segundo medicamento controlador para prevenir que el paciente pierda el control de la enfermedad o que permanece sin control a pesar del tratamiento.  | 4                  | D                      | Condicional |
| 2 | «Recomendamos utilizar los siguientes criterios para establecer el diagnóstico Asma No controlada:<br>a) ACT < 20 o ACQ > 1,5.<br>b) ≥ 2 exacerbaciones graves o haber recibido ≥ 2 ciclos de glucocorticoides orales (de ≥ 3 días cada uno) en el año previo.<br>c) ≥ 1 hospitalización por exacerbación grave en el año previo.<br>d) Limitación crónica del flujo aéreo (relación FEV <sub>1</sub> /FVC < 70 % o FEV <sub>1</sub> < 80 % del predicho) después del uso de un tratamiento broncodilatador adecuado (siempre y cuando el mejor FEV <sub>1</sub> sea superior al 80%).» | 2+                 | C                      | Condicional |
| 3 | Se recomienda llevar a cabo una revisión minuciosa de las pruebas de función pulmonar, la reversibilidad a broncodilatadores, valuación del medio ambiente en la casa y en el trabajo, la técnica de inhalación, la adherencia al tratamiento y las comorbilidades.   | 2+                 | C                      | Condicional |
| 4 | Proponemos como fenotipos de asma grave no controlada:<br>a) Fenotipo T2 alérgico;<br>b) Fenotipo T2 eosinofílico y<br>c) Fenotipo NO T2  | 2+                 | C                      | Condicional |
| 5 | Aconsejamos considerar como biomarcadores predictores de respuesta al tratamiento a los eosinófilos en sangre periférica, la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) y la celularidad en esputo.  | 1+                 | A                      | Condicional |
| 6 | No hemos hallado evidencia de alta calidad que demuestre eficacia y seguridad del uso de la combinación ICS y formoterol como tratamiento de rescate adicionado a la terapia estándar en pacientes con asma grave.  | 1+                 | B                      | Condicional |

**Tabla 5.**  
[Continuación]

| #  | Recomendación  | Nivel de Evidencia | Grado de Recomendación | Juicio  |
|----|--|--------------------|------------------------|---|
| 7  | No sugerimos adicionar teofilina al tratamiento ICS-LABA en pacientes con asma grave   | 1+                 | B                      | Condicional   |
| 8  | No sugerimos el uso de antileucotrienos como terapia coadyuvante en los pacientes con asma grave   | 1-                 | B                      | Condicional   |
| 9  | Tiotropio (LAMA) debe considerarse como tercer controlador agregado a ICS más LABA en niños mayores de 6 años y adultos  | 1-                 | B                      | Condicional   |
| 10 | Recomendamos el uso de omalizumab en pacientes adultos y niños con asma grave no controlada alérgica (valores de corte superiores a 30 UI)   | 1+                 | A                      | Fuerte  |
| 11 | Recomendamos el uso de anticuerpos monoclonales anti IL-5 en pacientes con asma grave no controlada eosinofílica (valores de corte superiores a 150 células / $\mu$ L para mepolizumab y 400 células / $\mu$ L de reslizumab).<br>No hay evidencia para recomendar anticuerpos monoclonales anti IL-5 en niños | 1+ (Adultos)       | A                      | Recomendación condicional para uso restringido a ensayos clínicos |
|    |  | 1- (Niños)         | B                      |   |
| 12 | Recomendamos benralizumab en pacientes con asma grave no controlada eosinofílica (valores de corte superiores a 300 células / $\mu$ L).<br>No hay evidencia para recomendar anticuerpos monoclonales anti IL-5 en niños  | 1+ (Adultos)       | A                      | Recomendación condicional para uso restringido a ensayos clínicos |
|    |  | 1+ (Niños)         | A                      |   |
| 13 | No se recomienda el uso de metotrexato tanto en adultos como en niños con asma grave   | 1+ (Adultos)       | A                      | Recomendación condicional para uso restringido a ensayos clínicos |
|    |  | 1- (Niños)         | B                      |   |

**Tabla 5.**  
 [Continuación]

| #  | Recomendación  | Nivel de Evidencia | Grado de Recomendación | Juicio                         |
|----|--|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| 14 | Recomendamos la utilización de dupilumab en pacientes adultos con asma grave no controlado tanto alérgica como eosinofílica y en pacientes adultos con asma grave corticoide dependiente | 1+                 | A                      | Fuerte                         |
| 14 | Lebrikizumab y tralokinumab, no han podido demostrar eficacia consistente en la mayoría de los desenlaces importantes en pacientes con asma grave, por lo que no sugerimos su uso        | 1+                 | A                      | Recomendación fuerte en contra |
| 15 | Sugerimos utilizar azitromicina como alternativa en el tratamiento de los pacientes con asma grave no controlada con fenotipo No T2  | 1-                 | B                      | Condicional                    |
| 16 | No se recomienda el uso de termoplastía bronquial en pacientes con asma grave  | 1+                 | 8                      | Condicional                    |

El tratamiento, no alcanzó un nivel mínimo de consenso una media de 7.0 y un porcentaje de 70% en el PD, por lo cual fue desechada de forma consensuada por los miembros del GDG (Tabla 4). De este modo, dieciséis preguntas formaron parte de las recomendaciones clínicas de la Guía. Las recomendaciones finales se encuentran expresadas en la Tabla 5.





## Recomendaciones clínicas

### DEFINICIONES

#### PREGUNTA CLÍNICA 1.

#### ¿Cuál es la definición de asma grave?

##### Justificación

Se han dado diversas iniciativas a nivel mundial para establecer una definición de asma grave que tome en cuenta todas las características fenotípicas de esta condición, con el objetivo de apoyar la integración de una mejor estrategia de tratamiento, pero también contribuya a trasladar los criterios clínicos en los estudios de investigación para evaluar los distintos tratamientos. Reformulamos la pregunta para tratar de establecer una definición precisa de esta forma grave del padecimiento.

##### Búsqueda

Se seleccionaron 6 documentos para extraer el sustento científico (5 guías de práctica clínica, 1 documento de consenso y 1 revisión sistemática de la literatura).

##### Resumen de la evidencia

Diversas iniciativas de trabajo y de investigación han surgido con el propósito de hacer una definición universalmente aceptada de asma en lo referente a su gravedad, criterios para considerar un adecuado control de la misma y definir cuando la enfermedad no responda adecuadamente al tratamiento estándar.<sup>[1]</sup> Organizaciones e iniciativas muy reconocidas a nivel mundial como ERS, ATS, OMS, NAEPP y GINA se han dedicado a elaborar lineamientos basados en estudios clínicos que tienen la finalidad de proveer recomendaciones clínicas para casos complejos en los que no es posible mantener al paciente con un adecuado control de la enfermedad. Cada vez más se reconoce la importancia de categorizar al paciente asmático en base a la gravedad de la enfermedad “*per se*” pero también en base a la respuesta al tratamiento.

El grupo de trabajo del Programa Nacional de Educación para la Prevención del Asma (NAEPP)<sup>[2]</sup> propuso establecer la gravedad del asma evaluando los síntomas, el uso de medicamentos de rescate, limitación del funcionamiento, pruebas de fun-

ción pulmonar e intensidad del tratamiento farmacológico y propusieron clasificar el asma en intermitente y persistente, y eventualmente los pacientes persistentes clasificados en leve, moderado y grave; sin embargo, todavía no se reconocía la importancia de la respuesta al tratamiento. Posteriormente, un grupo de trabajo convocado por ERS en 1997, se encontraron con una gran diversidad de términos empleados para describir a los pacientes con un espectro de la enfermedad más agresivo y acuñaron el término “asma difícil de tratar / refractaria al tratamiento” como aquellos pacientes con pobre control de la enfermedad, uso frecuente de medicamentos de rescate a pesar del uso corticoesteroides inhalados y el seguimiento clínico por un especialista por al menos 6 meses.<sup>[26]</sup> Una nueva iniciativa convocada por la ATS en 2000 tuvo como objetivo trabajar en la definición de “asma refractaria”. Las conclusiones del grupo derivaron en la propuesta de emplear dos criterios mayores y 7 criterios menores para la identificación de estos pacientes refractarios a tratamiento.<sup>[27]</sup>

En 2009 un grupo de trabajo coordinado por NAEPP sugirió que la gravedad del asma se refiere intrínsecamente al proceso fisiopatológico, mientras que el control de la enfermedad se refiere al grado de mejoría en los síntomas y otros desenlaces relevantes asociado al asma como respuesta al tratamiento de la enfermedad. La necesidad de estandarizar las características clínicas y fenotípicas de los pacientes se hizo más relevante toda vez que el uso de los recursos para el manejo de la enfermedad en países desarrollados, pero sobre todo en países en vías de desarrollo, impuso una carga importante tanto para instituciones públicas como privadas. Una gran proporción de los pacientes con asma responden adecuadamente al tratamiento, lo que hace muy importante su correcta categorización y tratamiento.<sup>[1]</sup>

El control de la enfermedad es un componente clave en la categorización del paciente asmático. Se refiere a la gravedad y frecuencia de los síntomas de asma, pero también al grado de afectación funcional, esto medido a través del registro de síntomas diurnos, nocturnos, uso de medicamentos de rescate, pruebas de función pulmonar, afectación en la calidad de vida y funcionamiento físico. No siempre estos desenlaces tienen una adecuada correlación entre ellos por lo que es importante hacer una evaluación integral y multidimensional del paciente asmático. Cuando se evalúa el riesgo, se refiere a la probabilidad que tiene el paciente asmático para presentar exacerbaciones de su enfermedad, descenso progresivo de la función pulmonar y la presentación de eventos adversos.

Las exacerbaciones son otro componente a valorar y se caracterizan por ser episodios de disnea, opresión torácica, tos, sibilancias, polipnea y disminución en el VEF<sub>1</sub> o FEM (Flujo Espiratorio Máximo). Las exacerbaciones que requieren al menos el uso de corticoesteroides sistémicos se consideran moderadas, y aquellas en las que fue necesario hospitalización o acudir a consulta de urgencia se consideran como graves.<sup>[2]</sup>

La respuesta al tratamiento es el grado de mejoría de los datos clínicos alcanzado por las intervenciones terapéutica, y el tipo y dosis de medicamentos que se requieren para lograr un adecuado control de la enfermedad se considera un aspecto crítico en la categorización de la enfermedad. Se han descrito varios niveles de respuesta al tratamiento, una alta proporción de pacientes logran un control adecuado de la enfermedad con dosis bajas de medicamentos de control, otros casos, pacientes que subiendo un nivel en la terapéutica recomendada logran una adecuada respuesta al tratamiento y finalmente, un grupo de pacientes que previamente habían recibido un tratamiento inadecuado para su enfermedad, responden adecuadamente al tratamiento óptimo recomendado en los lineamientos internacionales.<sup>[2]</sup>

Las Guías de Práctica Clínica de la ATS/ERS<sup>[3]</sup> y de la ACT<sup>[28]</sup> y un documento editado por la ERS<sup>[27]</sup> hacen énfasis en la importancia de evaluar a cada individuo de manera exhaustiva antes de clasificarlo como con asma grave. Es imprescindible evaluar de manera objetiva la función pulmonar, el entorno laboral y en el domicilio, la adherencia al tratamiento y las comorbilidades en cada caso, ya que se ha descrito hasta 30% de pacientes clasificados como con asma grave y que después se les confirmó otro diagnóstico. Hay que reconsiderar el mismo cuando la función pulmonar está conservada y hay una mala respuesta a tratamiento.

Recientemente la actualización 2019 de la Guía de Práctica Clínica de la ATS/ERS<sup>[29]</sup> volvió a confirmar la definición de asma grave propuesta en 2014. La misma propone que luego de confirmar el diagnóstico de asma y se descartaron las comorbilidades, un paciente con asma grave es aquel paciente que requiere un tratamiento con altas dosis de corticosteroides inhalados más un segundo controlador y/o corticosteroides sistémicos para evitar que el paciente pierda el control de la enfermedad que permanece sin control a pesar de esta terapia.

Es de destacar que recientemente, la Guía Española para el manejo del Asma en su versión 5.0 establece que el asma grave se caracteriza por la necesidad de precisar múltiples fármacos y a altas dosis para su tratamiento e incluye tanto a pacientes controlados como a no controlados.<sup>[30]</sup>

En pacientes pediátricos, el asma grave se manifiesta en forma distinta que en los adultos. Los episodios de asma grave en niños se manifiestan de forma más grave y en episodios intermitentes, pero con menos síntomas entre los episodios de exacerbación. De igual manera, las pruebas de función pulmonar se afectan menos que en los adultos. La definición de asma grave en niños considera a “aquellos pacientes que siguen presentando síntomas a pesar de recibir altas dosis de corticosteroides inhalados o sistémicos”.<sup>[27]</sup> Sin embargo, es necesario contar con más estudios clínicos que ayuden a definir el asma grave en niños con mayor precisión.

## Conclusiones y recomendaciones

**Se define como asma grave al asma que requiere altas dosis de corticoesteroides inhalados en combinación de un segundo medicamento controlador para prevenir que el paciente pierda el control de la enfermedad o que permanece sin control a pesar del tratamiento. El diagnóstico de asma grave requiere que el asma se haya confirmado, las comorbilidades manejado adecuadamente y descartado problemas de técnica de inhalación, adherencia, exposición laboral y ambiental.**  
**Adultos (Nivel de evidencia 4, Grado de Recomendación D)**  
**Niños a partir de los 6 años (Nivel de evidencia 4, Grado de Recomendación D). (Recomendación condicional).**

### PREGUNTA CLÍNICA 2.

#### ¿Cuáles son los criterios que establecen el diagnóstico de asma grave no controlada?

##### Justificación

Es importante definir los criterios para clasificar a un paciente asmático de acuerdo al adecuado control de su padecimiento, se ha agregado información en los últimos años para comprender mejor el comportamiento clínico de estos pacientes. Por ello decidimos formular la pregunta y de esta forma tratar de establecer criterios claros que ayuden a los clínicos al adecuado manejo de los pacientes con asma grave.

##### Búsqueda

Se seleccionaron 5 documentos para extraer el sustento científico (2 guías de práctica clínica, 4 estudios clínicos).

##### Resumen de la evidencia

La Guía ATS/ERS del año 2014<sup>[3]</sup> ha sugerido utilizar cuatro criterios para definir al asma grave no controlada:

1. Mal control del asma, una calificación menor en la escala Test de Control del Asma (ACT, por sus siglas en inglés)  $< 20$  o  $> 1,5$  en el Cuestionario de Control del Asma (ACQ, por sus siglas en inglés).
2. Exacerbaciones frecuentes, definidas como dos o más esquemas de corticoesteroides sistémicos en el año previo.

3. Exacerbaciones graves, se considera al menos una hospitalización, admisión en UTI o intubación orotraqueal el último año.
4. Afectación de la función pulmonar, definido como un  $VEF_1 < 80\%$  pre y post broncodilatador.

Respecto al control del asma, en general, los autores de GINA 2018 pusieron énfasis en la importancia de evaluar el adecuado control de la enfermedad y definieron al mismo como el grado de manifestación de los síntomas de la enfermedad que se pueden observar en el paciente asmático. GINA 2018 estableció dos dominios para evaluar el control del asma, el control clínico al evaluar los síntomas presentes en el momento de la evaluación del paciente y el riesgo para presentar eventos futuros, dentro del cual es muy importante medir la función pulmonar.<sup>[31]</sup>

GINA 2018 sugiere también el uso de escalas numéricas validadas para evaluar el control del asma tales como el Test de Control de Asma (ACT) y el Cuestionario de Control de Asma (ACQ).

El Cuestionario de Control de Asma (ACQ)<sup>[32]</sup> tiene un rango de 0-6 (más alto es peor). Una calificación de 0,0-0,75 es clasificado como asma bien controlada; 0,75-1,5 es una zona intermedia y  $> 1,5$  se considera asma no controlada. Hay versiones con 5, 6 o 7 respuestas, ACQ-6 incluye uso de medicamentos de rescate y ACQ-7 incluye medición de  $VEF_1$  pre broncodilatador. La diferencia mínima clínicamente relevante es 0,5 puntos.

El Test de Control de Asma (ACT)<sup>[33]</sup> califica en un rango de 5-25 (más alto es mejor). Calificaciones entre 20-25 se correlacionan con un buen control del asma; 16-19 es asma mal controlada y de 5 a 15 asma con muy pobre control. Esta herramienta incluye además dominios sobre uso de medicamentos de rescate y una autoevaluación del nivel de control para el paciente. La diferencia mínima clínicamente relevante es 3 puntos.

Se han llevado a cabo diferentes esfuerzos para validar estas herramientas en diferentes contextos culturales y diferentes idiomas para hacerlos accesibles alrededor del mundo.<sup>[34-35]</sup>

El riesgo de presentar exacerbaciones también puede, y se recomienda fuertemente, ser evaluado periódicamente. GINA sugiere medir el  $VEF_1$  al inicio del tratamiento y 3-6 meses después. Diversos factores se han identificado con un riesgo aumentado de presentar exacerbaciones de asma<sup>[31]</sup>:

- Uso frecuente de medicamentos de rescate.
- Uso inadecuado de corticoesteroides inhalados (mal indicados, pobre adherencia, mala técnica de uso, etc.).
- $VEF_1$  por abajo del esperado ( $< 60\%$  del esperado).
- Alta reversibilidad por broncodilatador.
- Problemas psiquiátricos (ansiedad, depresión).
- Exposición laboral o ambiental (tabaquismo, alergenosis).

- Comorbilidades.
- Eosinofilia en sangre o en esputo.
- **Óxido nítrico exhalado u óxido nítrico fracción espiratoria** ( $FE_{NO}$ ) elevado en pacientes alérgicos.
- Embarazo.

Antecedentes de haber requerido hospitalización o admisión a terapia intensiva o la presentación de más de un episodio de exacerbación grave en los últimos 12 meses también aumentan el riesgo de volver a presentar exacerbaciones de la enfermedad.

La función pulmonar también debe ser evaluada de acuerdo con GINA, sin embargo, diversos estudios han demostrado que no siempre correlaciona adecuadamente con los síntomas de la enfermedad tanto en niños como en adultos. De cualquier forma, cuando se obtiene un  $VEF_1$ , este factor de forma independiente es un buen predictor de exacerbaciones futuras en los pacientes asmáticos. Se sugiere evaluar la función pulmonar al inicio, a los 3-6 meses para determinar el mejor estado de función pulmonar y posteriormente al menos cada 1-2 años. GINA sugiere también que, en pacientes pediátricos, la medición de la función pulmonar se lleve a cabo con mayor frecuencia.

La interpretación que GINA sugiere dar a los distintos patrones de resultados de función pulmonar. Un  $VEF_1$  bajo es indicativo de un riesgo aumentado de exacerbaciones, es un indicador de una alteración futura en la función pulmonar y si los síntomas son normales, puede explicar un manejo subóptimo del proceso inflamatorio subyacente.<sup>[31]</sup> Por el contrario, si los pacientes presentan síntomas de asma pero las pruebas de función pulmonar son normales respecto a lo esperado, es aconsejable descartar otras causas de los síntomas, como falla cardíaca. Cuando se encuentra un paciente con un alto porcentaje de reversibilidad al broncodilatador (>12%) a pesar de estar recibiendo medicamento de control es indicativo de un riesgo aumentado de presentar exacerbaciones.

Es importante distinguir entre el paciente con asma grave y el paciente con asma no grave no controlada, por lo que GINA sugiere descartar factores como pobre adherencia, mala técnica de uso de los inhaladores, diagnósticos diferenciales, comorbilidades y exposición laboral y ambiental; antes de clasificar al paciente dentro del diagnóstico de asma grave.

## Conclusiones y recomendaciones

**Recomendamos utilizar los siguientes criterios para establecer el diagnóstico asma no controlada:**

- a) **ACT < 20 o ACQ > 1,5.**
- b) **≥ 2 exacerbaciones graves o haber recibido ≥ 2 ciclos de glucocorticoides orales (de ≥ 3 días cada uno) en el año previo.**
- c) **≥ 1 hospitalización por exacerbación grave en el año previo.**
- d) **Limitación crónica del flujo aéreo (relación FEV<sub>1</sub>/FVC < 70 % o FEV<sub>1</sub> < 80 % del predicho) después del uso de un tratamiento broncodilatador adecuado (siempre y cuando el mejor FEV<sub>1</sub> sea superior al 80%).**

**(Nivel de evidencia 2+, Grado de Recomendación C)**

### PREGUNTA CLÍNICA 3.

#### **¿Cuáles son los factores de riesgo identificados y asociados al desarrollo de asma grave?**

##### Justificación

Es importante reconocer los factores que intervienen para que un paciente asmático, pediátrico o adulto, no logre un adecuado control de su enfermedad. El adecuado manejo de esos factores de riesgo por parte de los clínicos es importante para mejorar la calidad de la atención clínica y los desenlaces en estos pacientes. Por ello decidimos reformular esta pregunta.

##### Búsqueda

Se seleccionaron 5 documentos para extraer el sustento científico (3 guías de práctica clínica, 2 revisiones sistemáticas de la literatura).

##### Resumen de la evidencia

La heterogeneidad inherente a la condición de asma grave hace difícil conocer la epidemiología a detalle y también dificulta conocer la historia natural de la enfermedad, así como los factores de riesgo que se asocian a su desarrollo y a sus exacerbaciones.<sup>[28]</sup> Hay estudios clínicos que asocian el desarrollo de asma grave con algunos factores como factores genéticos, edad de presentación, duración, número de exacerbaciones, enfermedad rinosinusal, así como la expresión de citoquinas pro-inflamatorias. Una revisión sistemática de la literatura publicada por Clark et al., tuvo como objetivo evaluar los estudios clínicos en los cuales se evalúan fac-

tores de riesgo y comorbilidades en el manejo del asma de difícil control o el asma grave.<sup>[36]</sup> Se incluyeron 26 estudios clínicos de diferentes tipos en donde se evaluaron protocolos de estudio de pacientes con asma grave, en los cuales se tomaron en cuenta comorbilidades y otros factores de riesgo para ver su impacto en los desenlaces. Las variables que fueron evaluados de forma más consistente fueron reversibilidad al broncodilatador, pruebas de función pulmonar (92% de los estudios incluidos), mientras que parámetros de inflamación de vías aéreas solamente en el 50% de los estudios. Las comorbilidades que más fueron evaluadas incluyeron alteraciones psicológicas, rinosinusitis (73%) y enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) (69%). Los factores de riesgo que más fueron evaluados fueron la presencia de alergia y exposición al humo del tabaco (85 y 86%, respectivamente). La técnica de inhalación, así como la adherencia al tratamiento fueron evaluados de manera muy irregular, sin embargo, la mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan su evaluación en estos casos. La cuantificación de eosinófilos en sangre fue llevada a cabo en la mitad de los estudios, sin embargo, en años recientes se está reconociendo la importancia y correlación de los eosinófilos en sangre con la cuantificación de eosinófilos en esputo, incluso es un aspecto importante para considerar el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti IL-5.

Los factores de riesgo mejor caracterizados para que el paciente presente asma grave e impactan negativamente la frecuencia de exacerbaciones, la calidad de vida y el control del asma; incluyen la atopia, la rinosinusitis, infecciones recurrentes de vías respiratorias, ansiedad, depresión, ERGE y la obesidad.

Las Guías de Práctica Clínica de la ERS/ATS de 2013<sup>[3]</sup> recomiendan evaluar factores concomitantes y factores de riesgo tanto en asma difícil de tratar como en asma grave. La falta de adherencia de los pacientes a su tratamiento ha sido reportada hasta en un 32–56%. Se vuelve muy difícil en la práctica clínica cotidiana evaluar con métodos objetivos la adherencia del paciente a su tratamiento. Un aspecto que se debe tener en cuenta son los niños asmáticos que presentan con pobre o nula adherencia a su tratamiento: el entorno familiar con pobre supervisión, inestabilidad, problemas de acceso a los medicamentos y esquemas complejos. El caso de los pacientes adolescentes conlleva situaciones distintas, por el abuso de algunas sustancias y alteraciones en la conducta que se presentan en esos grupos etarios.

La asociación de asma y alergia es más fuerte en niños. Sin embargo, medir la expresión de IgE, la exposición a alérgenos y severidad de los síntomas puede ayudar a identificar pacientes con más riesgo. La asociación de atopia en adultos es más fuerte con el asma leve que con el asma grave.

Algunos trastornos emocionales como la ansiedad y la depresión han sido ampliamente reportados como comorbilidades en pacientes con asma grave, su frecuencia va en un rango del 25 al 49% y es común encontrarlo en los padres y en los pacientes.



El documento de posicionamiento de la Sociedad Canadiense de Tórax también plantea recomendaciones respecto a la evaluación de los pacientes con asma grave<sup>[28]</sup>, sugieren revisar cuidadosamente la adherencia al tratamiento, así como las técnicas de uso de los inhaladores. De igual forma sugieren evaluar comorbilidades tales como la rinosinusitis, las alteraciones en la función de las cuerdas vocales, ERGE y alteraciones psiquiátricas, como las ya mencionadas. Es importante señalar la necesidad de confirmar el diagnóstico de asma en pacientes con pobre respuesta al tratamiento estándar.

GINA<sup>[31]</sup> hace también recomendaciones a este respecto: por ejemplo, evaluar el estado nutricional del paciente mediante el cálculo del IMC (índice de masa corporal) —algunos estudios soportan el hecho de que una disminución del IMC en pacientes asmáticos mejora el control del asma—, las pruebas de función pulmonar y el uso de medicamentos para el control del asma y de rescate. Sobre el ERGE, GINA sugieren que se debe considerar como causa de tos seca, sin embargo no se ha demostrado beneficio en hacer un tamiz a los pacientes con asma no controlada para investigar ERGE. Los estudios clínicos no han sido consistentes en demostrar un beneficio del tratamiento para el ERGE en los desenlaces del asma. También es importante tener en cuenta la presencia de alteraciones psiquiátricas como la ansiedad y la depresión, sin embargo los estudios clínicos tampoco han demostrado de forma consistente que el manejo de esas alteraciones beneficie los desenlaces en los pacientes asmáticos. Una revisión sistemática de la literatura publicada por Yorke et al. en 2006<sup>[37]</sup> tuvo como objetivo evaluar el impacto de las intervenciones en los adultos con asma. Se incluyeron 15 estudios que presentaron heterogeneidad importante, tamaño de muestra pequeños y riesgo de sesgo elevados. En general los estudios no reportaron evidencia consistente del beneficio de las distintas terapias psicológicas para mejorar los desenlaces del asma y las conclusiones de los autores es que no existe evidencia confiable para determinar el impacto global de estas terapias. GINA también establece la alergia alimentaria como una comorbilidad que puede llevar al asma a exacerbarse e incluso llegar a episodios fatales. Es importante hacer un diagnóstico exhaustivo en los pacientes en los que se sospecha esta comorbilidad, mediante pruebas cutáneas o búsqueda de IgE específica en sangre. Es importante evitar los alimentos que pueden desencadenar este tipo de reacciones, llevar identificaciones que ayuden a los pacientes a ser tratados de forma inmediata y llevar consigo inyecciones de epinefrina de emergencia. La rinitis alérgica y la rinosinusitis son comorbilidades que GINA recomienda evaluar y tomar en cuenta, sin embargo, no hay evidencia consistente respecto al impacto que tiene el manejo de esas comorbilidades en el control del asma. GINA recomienda la referencia de los pacientes en los que se sospecha asma grave a centros especializados con experiencia en la evaluación y manejo integral de estos pacientes.<sup>[31]</sup>

## Conclusiones y recomendaciones

**Se sugiere en los pacientes con asma grave tanto niños como adultos, llevar a cabo una revisión minuciosa de las pruebas de función pulmonar y la reversibilidad a broncodilatadores, del medio ambiente en la casa y en el trabajo, la técnica de inhalación, la adherencia al tratamiento y las comorbilidades. (Nivel de evidencia 2+, Grado de Recomendación C). Se sugiere evaluar comorbilidades tales como rinosinusitis, alteraciones de las cuerdas vocales, enfermedad por reflujo gastroesofágico y algunas enfermedades psiquiátricas. (Nivel de evidencia 2+, Grado de Recomendación C)**

### PREGUNTA CLÍNICA 4.

#### ¿Cuáles son los fenotipos de asma grave?

##### Justificación

Ha sido sumamente complejo el llevar a cabo la fenotipificación del asma para entender con mayor precisión los factores y características moleculares, genéticas, celulares y morfológicas que definen el comportamiento clínico de estos pacientes. Recientemente ha surgido información nueva al respecto, por lo que decidimos reformular la pregunta.

##### Búsqueda

Se seleccionaron 4 documentos para extraer el sustento científico (3 guías de práctica clínica, 1 revisión sistemática de la literatura).

##### Resumen de la evidencia

La fenotipificación de una entidad nosológica se refiere a las características biológicas y clínicas, en un rango que va desde la caracterización molecular, genética, celular, morfológica, fisiológica; orientada a los pacientes para definir el comportamiento del padecimiento y de su respuesta a intervenciones terapéuticas. Una revisión sistemática de la literatura publicada por Tan et al.<sup>[38]</sup>, cuyo objetivo fue el de evaluar todos los estudios publicados respecto a los distintos fenotipos de asma, se enfocó principalmente en la edad de inicio de la enfermedad. La edad de 12 años es la que más se utiliza para delimitar un inicio temprano de un inicio tardío de la enfermedad en los 12 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión. En estos estudios se encontró también que los adultos con inicio temprano de asma tienen mayor probabilidad de ser atópicos y de presentar mayor frecuencia de exacerbaciones.

ciones; a diferencia de los adultos de inicio tardío que tienen más probabilidades de ser del género femenino, fumadores y patrones de obstrucción no reversible. La frecuencia de asma grave en ambos grupos fue similar y no pareció haber una correlación importante con la edad de inicio. Los autores también concluyeron que el asma grave no parece obedecer a los patrones observados en las formas menos severas y se requiere una fenotipificación separada de esa entidad. La GPC de la ERS/ATS 2014 establece algunos fenotipos basados en el Proyecto de Investigación de Asma Grave (SARP, por sus siglas en inglés).<sup>[3]</sup> SARP es una iniciativa del Instituto Nacional para el Corazón, Sangre y Pulmón (NHLBI, por sus siglas en inglés) iniciada en 2001 cuyo objetivo fue estudiar el fenotipo de pacientes con asma de distintos grados de severidad. Los reportes SARP dieron como resultado la descripción de 5 “endotipos”, los cuales se destaca un grupo de asma grave, muy agresivo, con disminución importante del flujo de aire y menos reversible.<sup>[39]</sup> Una nueva serie de estudios, titulados proyecto SARP3 con 10 años de diferencia con los originales, reforzó esos 5 endotipos. Los autores encontraron en la mayoría de los pacientes con asma grave un aumento en la expresión de citoquinas derivadas sistema T2 atópico.<sup>[37]</sup>

La GPC de la CTS 2018 ha puesto énfasis en la distinción del perfil inflamatorio de los pacientes con asma grave<sup>[28]</sup>, recomienda analizar a los biomarcadores según el perfil T2 o noT2. Los biomarcadores que se han utilizado para identificar individuos con inflamación de las vías respiratorias mediada por T2 incluyen el recuento de eosinófilos en sangre y esputo, el  $FE_{No}$ , la IgE sérica total y la periostina sérica. Sin embargo, la periostina no está disponible en clínica práctica.

Dos revisiones recientemente realizadas por Narendra et al. y Kuruvilla et al. describieron como subtipos del fenotipo asma T2 al asma alérgica de inicio temprano, al asma eosinofílica de inicio tardío y al asma respiratoria exacerbada por aspirina (AREA), a pesar de que esta última se la considera como una entidad separada.<sup>[40-41]</sup> El fenotipo T2 alérgico de inicio temprano o “extrínseco”, según los autores, es el fenotipo arquetípico del asma. Se distingue por las pruebas cutáneas de alergia positivas y el aumento de IgE específica del suero. Respecto al fenotipo T2 eosinofílico de inicio tardío, los autores refirieron que este fenotipo generalmente se caracteriza por una prominente eosinofilia en sangre y esputo y que puede ser refractaria al tratamiento con corticosteroides inhalados / orales. Generalmente no existe evidencia de atopia y se caracteriza por una intensa producción de IL-5 e IL-13 impulsada por ILC2. La inflamación de las vías respiratorias T2 no mejora con la terapia con ICS en aproximadamente la mitad de los asmáticos, y estos pacientes usualmente son mayores y padecen de asma grave. Por último, el fenotipo No T2, se caracteriza por no tener eosinofilia, tanto en esputo como en sangre, niveles bajos de  $FE_{No}$ , pobre respuesta a los glucocorticoides y/o limitación crónica del flujo aéreo asociado a atrapamiento. Los autores destacaron dentro de este fenotipo a la obesidad, al tabaquismo y al inicio a edad avanzada del asma. Recientemente,

la Guía Española de Manejo del Asma en su versión 5.0, ha planteado que no existe en la actualidad un biomarcador específico para cada fenotipo y la presencia de un cierto grado de solapamiento entre ellos, ha propuesto para el asma grave no controlada tres fenotipos: alérgico T2, eosinofílico T2 y no T2, basada en la historia de atopía, niveles de IgE sérica, positividad de test cutáneos, cifras de eosinófilos en sangre y  $FE_{NO}$ .<sup>[30]</sup>

## Conclusiones y recomendaciones

**Recomendamos que el proceso de fenotipificación de los pacientes con asma grave se realice en centros especializados utilizando biomarcadores que hayan demostrado ser útil para este proceso. Basados en los biomarcadores disponibles, aconsejamos en primera instancia establecer si el fenotipo del paciente es T2 o no T2. Luego dependiendo de las cifras de eosinófilos en sangre, niveles Ig E sérica y test cutáneos sugerimos clasificar a los pacientes con fenotipo T2, en fenotipo alérgico y fenotipo eosinofílico, Es de destacar que puede haber superposición de ambos en un mismo paciente. De este modo los fenotipos propuestos para el asma grave no controlada serían tres: a) Fenotipo T2 alérgico; b) Fenotipo T2 eosinofílico; y c) Fenotipo no T2 (Nivel de evidencia 2+, Grado de Recomendación C) (Recomendación condicional).**

### PREGUNTA CLÍNICA 5.

#### ¿Cuáles son los biomarcadores predictores de respuesta al tratamiento del paciente con asma grave?

##### Justificación

Cada vez surge más información sobre los factores predictores de respuesta en el asma grave. El desarrollo de terapias blanco que bloquean la función de ciertas citosinas pro-inflamatorias para mejorar los desenlaces importantes del asma grave hace imprescindible reformular esta pregunta.

##### Búsqueda

Se seleccionaron 13 documentos para extraer el sustento científico (3 guías de práctica clínica, 1 documento de consenso de expertos y 9 revisiones sistemáticas de la literatura).

## Resumen de la evidencia

La identificación de biomarcadores, esto es, una sustancia que puede ser medida cuali y cuantitativamente en cualquier tejido o producto biológico y que pueda ayudar a predecir una respuesta terapéutica a la administración de algún medicamento específico, ha ido tomando relevancia en el manejo de los pacientes con asma grave específicamente con las nuevas terapias blanco.<sup>[3-28]</sup> Estos biomarcadores han sido específicamente identificados como moléculas involucradas principalmente en la inflamación TH2.

Las Guías de Práctica Clínica de la ERS/ATS 2014 y de la ACT 2018 sugieren el uso de algunos de esos biomarcadores en la selección de los tratamientos biológicos en pacientes con asma grave.<sup>[3-28]</sup> Un documento de consenso publicado recientemente por la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI, por sus siglas en inglés) tuvo como objetivos hacer una revisión de los distintos biomarcadores en el manejo del asma.<sup>[42]</sup> Los autores definen un biomarcador susceptible de ser usado en la práctica clínica cotidiana si cumple con las siguientes características: ser superior al manejo estándar, que modifique el tratamiento de la enfermedad, que sea benéfico en cuanto a su impacto de los desenlaces de los pacientes, costo efectivo en relación con la terapéutica estándar y ser factible para ser incorporado en los laboratorios de análisis clínicos.

A continuación se describen los biomarcadores más estudiados, fundamentalmente se analiza el perfil de cada uno de ellos como predictor de respuesta al tratamiento.

*Recuento diferencial de células en esputo:* es factible recabar una cantidad adecuada de expectoración para su análisis en la mayoría de los casos en centros especializados y con experiencia en esta técnica. Los perfiles descritos incluyen: eosinofílico (eosinófilos > 1,01%), neutrofílico (neutrófilos > 61%), granulocítico mixto (eosinófilos > 1,01% y neutrófilos > 61%) y ligeramente granulocítico (eosinófilos < 1,01% y neutrófilos < 61%). En niños se describen perfiles similares, pero con distintos puntos de corte para: eosinofílico (eosinófilos > 2,5%), neutrofílico (neutrófilos > 54%).<sup>[28]</sup> Estos perfiles se mantienen razonablemente constantes en adultos, sin embargo, en niños, una alta proporción de pacientes pueden variar de un perfil a otro sin cambios importantes en su tratamiento.

La *eosinofilia en esputo* sigue siendo uno de los biomarcadores mejor caracterizados de inflamación TH2<sup>[42]</sup>, por lo que ha sido propuesta como un factor predictor de respuesta en el uso de terapias blanco anti IL5 y de macrólidos, mostrando un beneficio en las exacerbaciones y en la calidad de vida en pacientes con más del 3% de eosinofilia.<sup>[28]</sup>

*Óxido nítrico exhalado u óxido nítrico fracción espiratoria* (FE<sub>NO</sub>, por sus siglas en inglés). La IL13 induce una mayor expresión de óxido nítrico sintasa la cual regula la producción de FE<sub>NO</sub> por la mucosa respiratoria. Es fácilmente medible, sin embargo,

hay muchos factores que inducen variabilidad, como factores demográficos, exposición al tabaco, alergia y la dieta.<sup>[28-42]</sup> La ATS propuso clasificar a los pacientes con > 50 ppb (partes por billón, por sus siglas en inglés) (adultos) y > 35 ppb (niños) como indicativo de inflamación eosinofílica (TH2) y de > 25 ppb (adultos) y < 20 ppb (niños). Algunos estudios clínicos controlados en adultos han reportado una deferencia positiva en la respuesta a omalizumab con mayores cifras de FE<sub>NO</sub>, sin embargo, en niños y adolescentes no se han podido reproducir los resultados.<sup>[28-42]</sup>

*Recuento diferencial de células en sangre:* es un estudio sencillo prácticamente disponible en cualquier gabinete de estudios clínicos. Es común que se establezca una medida de eosinófilos en sangre periférica de 300/μL, como punto de corte para pacientes asmáticos, aunque para muchas técnicas de laboratorio esta cifra puede reportarse como dentro de límites normales. Es importante considerar la gran variabilidad biológica del conteo de eosinófilos en sangre, y considerar su disminución con el tratamiento de corticoesteroides sistémicos e inhalados.<sup>[28-42]</sup> La medición de eosinófilos en sangre ha sido propuesta para determinar la respuesta a los macrólidos, sin embargo, ha sido inconsistente su valor en este sentido.<sup>[28-42]</sup> El valor de los eosinófilos en sangre periférica adquiere mayor valor para determinar una respuesta a la administración de anticuerpos monoclonales anti IL5. Se han reportado en estudios clínicos controlados disminución en las exacerbaciones y en algunos otros desenlaces relevantes en pacientes con asma grave y eosinófilos en sangre elevados.<sup>[28-42]</sup> Uno de los biomarcadores que han demostrado asociarse a una mejor respuesta con omalizumab es la eosinofilia en sangre (> 260-300 células/αL, aunque no hay un punto de corte establecido). Las recomendaciones de GINA 2018<sup>[31]</sup>, sugieren el uso de omalizumab en pacientes mayores de 6 años con asma moderada-severa que no hayan podido lograr un adecuado control de la enfermedad con el Paso 4 de tratamiento y niveles elevados de IgE.

La mayoría de los estudios clínicos llevados a cabo con anticuerpos monoclonales anti IL-5 o anti IL-5α sugieren una mejor respuesta con cifras mayores de eosinófilos en sangre, sin embargo, la evidencia no es consistente en mostrar que solamente los pacientes con cifras mayores de eosinófilos en sangre mejoran. Los estudios clínicos y los meta-análisis sugieren puntos de corte de 150/μL para mepolizumab, > 300/μL para benralizumab y > 400/μL para reslizumab<sup>[43-47]</sup> para la disminución significativa del riesgo de exacerbaciones y otros desenlaces importantes.

Dupilumab inhibe el receptor IL-4Rα y fue evaluado en un estudio grande fase III (estudio *Liberty Asthma Quest*) que incluyó pacientes con asma no controlada con al menos 1 exacerbación en el año previo a pesar del tratamiento con ICS. Estudios previos fase II incluyeron pacientes que recibían dosis medias-altas de ICS+ LABA (Beta2 Agonistas de Larga Acción) con conteo de eosinófilos en sangre de > 300 células/μL o conteo de eosinófilos en esputo de más del 3%. Los resultados muestran una disminución en el número de las exacerbaciones (46,9% - 200 mg y 70,5% - 300

mg). Se evidenció una mejor respuesta en pacientes con cifras altas de eosinófilos en sangre. Pacientes con conteo de eosinófilos en sangre de  $< 150$  células / $\mu$ L mostraron un índice de exacerbaciones similar a placebo.<sup>[48]</sup> Revisiones sistemáticas han confirmado esos hallazgos.<sup>[49]</sup>

*IgE sérica total:* la IgE sérica fue uno de los primeros biomarcadores utilizados para estratificación de pacientes para terapias biológicas con asma grave. Sin embargo, ensayos clínicos han demostrado que las concentraciones de IgE no podrían predecir la respuesta terapéutica al omalizumab.

Un análisis post hoc de siete ECAs evaluó si los niveles de IgE podrían predecir el efecto del omalizumab. Del análisis de subgrupos de los datos (incluido el estudio INNOVATE) se observó una significativa mejoría en el cuestionario de calidad de vida del asma (AQLQ), las exacerbaciones del asma y las visitas al servicio de urgencias en individuos con un nivel de IgE superior a 76 UI/ml. Por otro lado, estudios en los que se evaluó el nivel de IgE sérica como biomarcador de respuesta para anticuerpos monoclonales anti IL-5 no han demostrado que se asocie a una mejor respuesta al tratamiento.<sup>[28]</sup>

Por último, debido a que la IgE sérica no ha demostrado ser predictora del tratamiento, recientemente la ATS/ERS, en su último Task Force 2019<sup>[29]</sup>, recomiendan considerar valores de eosinófilos en sangre periférica  $\geq 260$  / $\mu$ l y  $FE_{NO} \geq 19,5$  ppb como guía para iniciar el tratamiento con omalizumab junto con los niveles de Ig E.

*Periostina en sangre:* es una molécula producida por las células epiteliales inducida por IL-13 e IL-4 y se ha propuesto como un biomarcador asociado a la inflamación TH2. Sin embargo, los estudios iniciales que mostraban de forma prometedoramente que la periostina podría ser un marcador confiable de la respuesta a anticuerpos monoclonales anti IL-13 no han podido ser reproducidos en sus resultados de forma consistente en adultos. En población pediátrica esto es todavía menos promisorio debido a que la periostina se expresa en sangre en niños sanos.<sup>[28-40]</sup> La periostina, aún no se encuentra disponible como para poder ser usada a diario en pacientes con asma grave en Latinoamérica.

## Conclusiones y recomendaciones

**Sugerimos utilizar como biomarcadores predictores de respuesta al tratamiento, dependiendo del tipo de fármaco, a los eosinófilos en sangre periférica, la fracción exhalada de óxido nítrico ( $FE_{NO}$ ) y la celularidad en esputo. Respecto a la utilización de la inmunoglobulina E (IgE) sérica recomendamos completar con la evaluación con los valores de eosinófilos en sangre y  $FE_{NO}$ . Los biomarcadores**

**se deben realizar en centros especializados como complemento de la fenotipificación de los pacientes con asma grave (Nivel de evidencia 1+, Grado de Recomendación A) (Recomendación Condicional)**

#### PREGUNTA CLÍNICA 6.

### ¿Cuál es la indicación del uso a demanda de la terapia combinada del ICS y formoterol asociado al tratamiento de mantenimiento ICS y LABA en pacientes con asma grave?

#### Justificación

El uso de una combinación de corticosteroides inhalados (ICS) más un broncodilatador de larga duración (LABA) mediante la estrategia que se ha dado en llamar terapia de inhalador único, o mantenimiento único y terapia de alivio (SMART), ha sido propuesta para el manejo del asma leve a moderada. Surge la pregunta si dicha estrategia puede ser indicada en pacientes con asma grave.

#### Búsqueda

Se seleccionaron 4 documentos para extraer el sustento científico (1 guía de práctica clínica, 3 revisiones sistemáticas de la literatura).

#### Resumen de la evidencia

Una RS publicada por Cates et al.<sup>[51]</sup>, incluyó 3 ensayos clínicos, donde uno de ellos, fue realizado en pacientes sintomáticos y con antecedente de una exacerbación de asma en el año previo al estudio, pero que no tenían diagnóstico de asma grave. Se reportó una reducción significativa del número de hospitalizaciones (Odds Ratio (OR) 0,68, IC 95%: 0,40; 1,16) y de exacerbaciones severas cuando se utilizó la combinación ICS y formoterol vs. terbutalina (OR 0,54, IC95%: 0,44, 0,65). Otra RS publicada por los mismos autores<sup>[52]</sup>, reportó que los pacientes con asma leve a moderada, no graves según criterios ATS/ERS 2014, tratados con la combinación de budesonida y formoterol como rescate y mantenimiento en comparación con el uso de un ICS solamente, registraron un menor uso medicamento de rescate -0,16 (IC95%: -0,27; -0,05). Respecto a la seguridad, comparado con terbutalina, formoterol presentó menor efecto en el potasio sérico, frecuencia cardiaca, presión y alteración del intervalo QT. La guía ATS/ERS 2014 sugirió que, en niños con asma de cualquier grado de gravedad, no existe evidencia que al reducir la dosis de LABA mejore el control del asma, por lo que no existen cuidados específicos para el uso de broncodilatadores agonista beta 2.<sup>[3]</sup>

Recientemente, Sobieraj et al.<sup>[53]</sup> publicaron una RS con meta-análisis que incluyó 16 ensayos clínicos controlados (22.748 pacientes). Los autores encontraron que



los pacientes con asma persistente tratados mediante la estrategia SMART, registraron un menor riesgo de exacerbaciones del asma. En este meta-análisis los autores incluyeron tres ensayos clínicos realizados en pacientes que recibían altas dosis de ICS. Lamentablemente, ninguno de los tres estudios cumplía con los criterios de asma grave según ATS/ERS 2014. La evidencia hallada para pacientes de 4 a 11 años fue limitada.

## Conclusiones y recomendaciones

**No hemos hallado evidencia de alta calidad que demuestre eficacia y seguridad del uso de la combinación ICS y formoterol como tratamiento de rescate adicionado a la terapia estándar en pacientes con asma grave. Se sugiere utilizar la combinación de ICS y formoterol como tratamiento de rescate en pacientes que cuentan con la misma combinación de mantenimiento para mejorar los síntomas de forma rápida de acuerdo a los datos extrapolados de poblaciones distintas. (Nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación B). Se requieren estudios aleatorizados de alta calidad que evalúen la eficacia y seguridad de la combinación ICS y formoterol como tratamiento de rescate en pacientes con asma grave. (Recomendación condicionada).**

### PREGUNTA CLÍNICA 7.

**¿Existe algún beneficio adicional de agregar teofilina al esquema de tratamiento con ICS-LABA en pacientes con asma grave?**

#### Justificación

La teofilina es una metilxantina que inhibe la fosfodiesterasa 3 y 4 produciendo un efecto broncodilatador. Dicho fármaco se ha utilizado por muchos años para tratamiento de asma surge la pregunta es eficaz y segura en pacientes con asma grave.

#### Búsqueda

Se seleccionaron 5 documentos para extraer el sustento científico (3 guías de práctica clínica, no se identificaron revisiones sistemáticas de la literatura y 2 estudios clínicos controlados).

#### Resumen de la evidencia

De acuerdo con las guías ATS/ERS 2014, los pacientes mayores de 6 años que son

diagnosticados con asma grave requieren una dosis alta de ICS más un LABA, un modificador de leucotrieno o teofilina y/o esteroide sistémico continuo como terapia base (PASO 4-5 de GINA). Asimismo, las guías canadienses para el manejo de asma grave sugieren el uso de teofilina como cuarta opción de tratamiento. Las recomendaciones de GINA 2018 sugieren agregar teofilina al tratamiento base con dosis media-alta de ICS+ LABA en adultos con asma grave (PASO 4-5) con un beneficio no claro.<sup>[3-28-31]</sup>

Identificamos algunos ensayos clínicos que incluyeron el uso de teofilina en pacientes con asma grave. Wang et al.<sup>[54]</sup>, compararon el efecto terapéutico y de seguridad del uso de fluticasona inhalada combinada con teofilina por vía oral en pacientes con diagnóstico de asma moderada y grave persistente de acuerdo con la definición de GINA 2015. Cuarenta y cuatro pacientes de 18 a 70 años fueron aleatorizados a recibir teofilina y fluticasona o salmetrol/fluticasona + placebo. El principal objetivo fue la medición del volumen espiratorio forzado en 1 segundo y la concentración de la fracción exhalado de óxido nítrico. Se observó que el FEV<sub>1</sub> mejoró en ambos grupos ( $p < 0,05$ ) y los valores de FE<sub>NO</sub> disminuyeron en ambos grupos ( $p < 0,05$ ). No se observó ninguna diferencia entre grupos en efectos terapéuticos y de seguridad.

Previamente Wang et al.<sup>[55]</sup> compararon en un estudio clínico el efecto antiinflamatorio de la combinación de corticoesteroides inhalados con teofilina de liberación prolongada contra el uso de doble dosis de corticoesteroides inhalados. En ese estudio clínico, 41 pacientes de 18-70 años cumplieron con el diagnóstico de asma grave de acuerdo a *National Institutes of Health Guidelines*, 1997, y fueron aleatorizados a recibir 6 semanas de tratamiento. Veinte pacientes recibieron dipropionato de beclometasona (DPB) 500 mcg/día más teofilina de liberación prolongada 0,4 g/día y 21 pacientes DPB 1000 mcg/día. Se evaluó la función pulmonar con espirometría y se obtuvo una muestra de esputo para detección de IL-5 de forma basal y a las 6 semanas. Los investigadores observaron un incremento significativo en el flujo espiratorio pico y el volumen espiratorio en el primer segundo ( $p < 0,05$ ) en ambos grupos. Sin embargo, no hubo ninguna diferencia entre grupos.<sup>[51]</sup> Se observó una reducción de IL-5 de la primera semana a la sexta en ambos grupos ( $p < 0,05$ ) sin diferencia significativa entre ellos. De este estudio se concluye que la combinación de esteroide inhalado con teofilina y el uso de dosis doble de corticoesteroides inhalados tienen efecto similar en asma, mejorando síntomas. Respecto a los eventos adversos, se presentaron más eventos adversos en el grupo con teofilina/ICS (61,9%) que en el grupo con ICS a dosis superiores (40%) e incluyeron palpitaciones, síntomas gastrointestinales, cefalea e insomnio, aunque en ambos grupos la severidad de los eventos adversos fue leve.

## Conclusiones y recomendaciones

**No existe evidencia del beneficio ni del perfil de seguridad de la teofilina en pacientes adultos con asma grave. No sugerimos adicionar a la terapéutica con ICS-LABA el manejo con teofilina debido a que no se ha demostrado su eficacia y se pueden presentar eventos adversos que no justifican su uso. Se requieren ensayos clínicos de alta calidad que evalúen la eficacia y seguridad del uso de teofilina en asma grave. (Nivel de evidencia: 1+, Grado de Recomendación B) (Recomendación fuerte).**

### PREGUNTA CLÍNICA 8.

**¿Existe algún beneficio adicional de agregar antileucotrienos al esquema de tratamiento con ICS-LABA en pacientes con asma grave?**

#### Justificación

Los antileucotrienos han sido utilizados en el tratamiento del asma durante años previos, sin embargo, se desconoce su eficacia y seguridad en los pacientes con asma grave motivo por el cual surge la siguiente pregunta.

#### Búsqueda

Se seleccionaron 5 documentos para extraer el sustento científico (1 guía de práctica clínica, no se identificaron revisiones sistemáticas de la literatura y 4 estudios clínicos controlados).

#### Resumen de la evidencia

##### Montelukast

No hay revisiones sistemáticas de la literatura publicadas cuyo objetivo haya sido evaluar la eficacia y seguridad de los antileucotrienos como tratamiento coadyuvante al manejo con ICS-LABA en pacientes con asma grave. Son muy limitados los estudios clínicos controlados en pacientes pediátricos como adultos. Bozek et al. en 2012<sup>[56]</sup>, publicaron un estudio en pacientes mayores de 60 años con asma. Los pacientes fueron diagnosticados como asmáticos graves según los criterios de GINA, tratados con dosis medias o altas de ICS-LABA, en algunos casos teofilina e ipratropio y antecedente de al menos una exacerbación en el año previo. Fueron incluidos 512 pacientes en el estudio que a su vez fueron estratificados en asma controlada, parcialmente controlada y no controlada de acuerdo con GINA.<sup>[31]</sup> Los primeros 12 meses del estudio los pacientes recibieron dosis medias o altas de ICS-LABA y en la

segunda fase del estudio (12 meses), los pacientes recibieron montelukast de forma aleatoria, quedando un tercio de los pacientes con la misma terapéutica como grupo control. Los resultados mostraron en el segundo año, una mejoría en el porcentaje de días libres de síntomas de asma 78,4% (IC95%: 71,4; 86,7) *versus* 62,1% (IC95%: 52,3; 69,9). El porcentaje de pacientes que tuvieron al menos 1 exacerbación en el año del estudio fue de 30,2% en el grupo que recibió montelukast en comparación con el grupo control 38,4% ( $p > 0,05$ ). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el  $VEF_1$ .

Un estudio publicado por Tonelli et al.<sup>[57]</sup>, tuvo como objetivo evaluar el efecto de montelukast 10 mg OD o de zafirlukast 20 mg BID) en 30 pacientes. Este estudio simple ciego incluyó pacientes con asma grave de acuerdo a los lineamientos internacionales vigentes. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en lo que respecta a las variables de desenlace,  $VEF_1$  %, síntomas de asma, uso de medicamentos de rescate y FEM.

Un estudio doble ciego, aleatorio, controlado con placebo, en grupos cruzados publicado por Robinson et al.<sup>[58]</sup>, tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento coadyuvante con montelukast en pacientes adultos con asma que no lograban control adecuado a pesar del tratamiento con corticoesteroides inhalados. Durante 4 semanas se evaluaron los síntomas, el  $VEF_1$ , FEM y uso de medicamentos de rescate. Se incluyeron 100 pacientes que tomaban ICS-LABA y/o teofilina. 34 pacientes tomaban además corticoesteroide sistémico. Al final del periodo del estudio no hubo diferencias significativas en los síntomas, la medición de  $VEF_1$ , FEM ni en el uso de medicamentos de rescate. Otro estudio publicado por Virchow et al.<sup>[59]</sup>, incluyó pacientes mayores de 18 años asmáticos sintomáticos que estuvieran empleando dosis altas de corticoesteroides inhalados y con una función pulmonar. Este estudio multicéntrico, aleatorio, controlado con placebo. Los pacientes fueron incluidos en una fase pre-inicio en donde se les administró un LABA, posteriormente fueron aleatorizados para recibir zafirlukast o placebo. Se incluyeron 368 pacientes durante 6 semanas de tratamiento. Los resultados mostraron una mejoría del FEM diurno (18,7 L/min vs. 1,5 L/min,  $p < 0,001$ ), vespertino ( $p < 0,01$ ), el  $VEF_1$  ( $p < 0,05$ ), síntomas diurnos ( $p < 0,001$ ), y uso de medicamentos de rescate ( $p < 0,001$ ). Además, en el grupo con Zafirlukast se redujo la probabilidad de exacerbación (odds ratio [OR]: 0,61; IC95%: 0,38; 0,99) y el riesgo de la necesidad de incrementar la terapéutica en estos pacientes (OR: 0,4; IC95%: 0,2, 0,8).

## Conclusiones y recomendaciones

**No hay evidencia de alta calidad que demuestre eficacia y seguridad del uso de los antileucotrienos adicionados a la terapia estándar en pacientes con asma grave. No sugerimos el uso de antileucotrienos como terapia coadyuvante en los pacientes con asma grave, sin embargo, el adecuado perfil de seguridad y el potencial beneficio sugiere su uso en pacientes bien seleccionados, principalmente en pacientes que presentan rinitis alérgica de forma concomitante (nivel de evidencia 1-, Grado de recomendación B) Se requiere estudios aleatorios de alta calidad que evalúen la eficacia y seguridad de los antileucotrienos en pacientes con asma grave. (Recomendación condicional)**

### PREGUNTA CLÍNICA 9.

**¿Existe algún beneficio adicional de agregar un anticolinérgico de larga duración (tiotropio) al esquema de tratamiento con ICS-LABA en pacientes con asma grave?**

#### Justificación

Los anticolinérgicos de larga duración (LAMA), se hallan indicados como tercera opción para el tratamiento de los pacientes con asma moderada, sin embargo, se desconoce su beneficio en los pacientes con asma grave motivo por el cual surge la siguiente pregunta.

#### Búsqueda

Se seleccionaron 4 documentos para extraer el sustento científico (3 revisiones sistemáticas de la literatura y 1 estudio clínico controlado).

#### Resumen de la evidencia

##### Tiotropio

Una RS publicada por Rodrigo et al.<sup>[60]</sup>, incluyó 13 ensayos clínicos, 4966 pacientes, de los cuales, solo uno fue realizado en pacientes clasificados como graves y con una duración del tratamiento de 48 semanas. Llamativamente, en este estudio, los datos basales de la población incluida no fueron claros respecto al número de exacerbaciones padecidas por los pacientes en el año previo. Sin embargo, los resultados de la RS mostraron una disminución en la frecuencia de las exacerbaciones

(18,2% vs. 24,0%), con un NNT de 17 y mejoría en los resultados del FEM y del VEF<sub>1</sub> a favor de la triple terapia. La calidad de vida (QoL) y los síntomas también mostraron mejoría estadísticamente significativa,

Kew et al.<sup>[61]</sup> publicaron una RS que incluyó cuatro ensayos clínicos, 1197 pacientes con asma tratados con la combinación CSI y LABA, donde el diagnóstico de asma grave fue a criterio del investigador. Los autores no mostraron datos respecto a las exacerbaciones previas padecidas por los pacientes como para establecer si los mismos padecían asma grave no controlada. Los resultados mostraron que los pacientes que recibieron tiotropio como medicamento coadyuvante presentaron menos exacerbaciones que requirieron uso de corticosteroides orales comparado con los pacientes que recibieron placebo, sin embargo, no se alcanzó la significancia estadística (OR 0,76, IC95%: 0,57; 1,02). Los autores reportaron un nivel moderado de evidencia. La QoL evaluada por el Cuestionario de Calidad de Vida en Asma (AQLQ) no mostró diferencias significativas (Diferencia de Medias [MD] 0,09, IC95%: 0,03; 0,20) y tampoco logró disminuir la incidencia de eventos adversos (OR 0,60, IC95%: -0,24; 1,47; I<sup>2</sup> = 76%).

Otra RS publicada por Rodrigo et al.<sup>[62]</sup>, tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del tiotropio en adolescentes con asma moderada a grave. Los autores incluyeron 3 estudios clínicos controlados, sin embargo, dos de ellos fueron en pacientes con asma moderada y solamente uno, de 12 semanas de duración, se llevó a cabo en pacientes con asma grave de acuerdo al criterio de los investigadores. El meta-análisis incluyó los 3 estudios y no se llevó a cabo una estratificación por gravedad para determinar si había diferencias en los grupos de pacientes. Tomando en cuenta los resultados del único estudio que consideró pacientes con asma grave no se vio una diferencia estadísticamente significativa en la mejoría de las pruebas de función pulmonar, VEF<sub>1</sub> (DM -0,10, IC95%: -0,21; 0,01), de los síntomas (ACQ-7) (Riesgo Relativo (RR) 0,53, IC95%: -0,15; 1,78) y de la incidencia de exacerbaciones (RR 0,69, IC95%: -0,43; 1,12).

Un estudio publicado en niños de 6 a 11 años por Szeffler et al.<sup>[63]</sup> incluyó pacientes sintomáticos con asma grave tratados con ICS a dosis alta y LABA o antileucotrienos, o ICS a dosis media y dos controladores adicionales desde 4 meses previos a su ingreso. Los pacientes recibieron 5 mg o 2,5 mg de tiotropio o placebo durante 12 semanas. Los resultados mostraron una mejoría del VEF<sub>1</sub> en comparación a placebo con la dosis de 5 mg (Diferencia de Medias Ajustada (AMD) 139 mL, IC95%: 75; 203; P < 0,001) pero no fue significativa con la dosis de 2,5 mg (AMD 139 mL, IC95%: 28; 99; P < 0,27). No hubo diferencia estadísticamente significativa en la calificación de síntomas (tiotropio 5 mg 80,8%, tiotropio 2,5 mg 79,4% y placebo 76,9%). La incidencia de eventos adversos fue menor en los pacientes con tiotropio 5 mg (n=56; 43,1) y tiotropio 2,5 mg (n=59; 43,4%) en comparación a placebo (n=66; 49,3%). La mayoría de los eventos adversos fueron leves a moderados.

## Conclusiones y recomendación

**Sugerimos el uso de tiotropio como tercer controlador debido a su adecuado perfil riesgo/beneficio en los pacientes con asma grave. Existe un pequeño beneficio en la mejoría de los síntomas, en la función pulmonar y en la reducción de las exacerbaciones cuando se agrega tiotropio al esquema de tratamiento con ICS y LABA en niños a partir de 6 años y adultos con asma. Sin embargo, nuestra recomendación es débil debido a la limitada información disponible en los estudios clínicos realizados en pacientes con asma grave (nivel de evidencia 1-, Grado de recomendación B) Se requiere una mayor cantidad de estudios aleatorios de alta calidad que evalúen la eficacia y seguridad del tiotropio en pacientes con asma grave. (Recomendación condicionada).**

### PREGUNTA CLÍNICA 10.

**¿Cuál es la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales anti IgE en el tratamiento de pacientes niños y adultos con asma grave?**

#### Justificación

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado con alta afinidad a la IgE sérica, ha sido aprobado para el tratamiento del asma alérgica. Existe nueva información respecto a este fármaco, por lo que hemos decidido reformular dicha pregunta.

#### Búsqueda

Se seleccionaron 6 documentos para extraer el sustento científico (3 guías de práctica clínica y 3 revisiones sistemáticas de la literatura).

#### Resumen de la evidencia

##### Omalizumab

Una RS realizada por Normansell et al. incluyó 25 estudios clínicos controlados, 7 de los cuales fueron hechos en pacientes considerados como con asma grave.<sup>[64]</sup> Los resultados de los meta-análisis de los pacientes con asma grave mostraron un pequeño efecto, pero con amplio intervalo de confianza, respecto a las exacerbaciones del asma tanto en pacientes con dosis altas de ICS (OR 1,00, IC95%: 0,5; 1,99, 277 pacientes) como los tratados con ICS más corticosteroides orales (OR

1,65, IC95%: 0,66; 4,13; 95 pacientes). Existió mejoría significativa del control del asma (OR 1,69, IC95%: 1,26; 2,26), de la calidad de vida (57,5% vs. 38,6%;  $p < 0,01$ ) y disminución del uso de medicamentos de rescate (Diferencia de Medias [MD] -0,30, IC95%: 0,49; 0,10) comparado con el placebo. Debido a que hubo heterogeneidad en los resultados en el sub-grupo de pacientes con asma grave, no fue posible hacer el meta-análisis al analizar función pulmonar. Respecto a las variables de seguridad, no hubo diferencias significativas entre los grupos que recibieron omalizumab y el grupo control.

Una Evaluación de Tecnologías en Salud (HTA) publicada por Norman et al.<sup>[65]</sup> seleccionó 11 ensayos clínicos controlados, de los cuales uno incluyó pacientes pediátricos. Omalizumab redujo las exacerbaciones tanto en pacientes en adultos (Razón de Tasas [RT] 0,74; IC95%: 0,55; 1,00) como pediátricos (RT 0,66; IC95%: 0,44; 1,00) respecto al placebo. La evidencia en niños fue menos robusta.

La GPC de la ERS/ATS 2014<sup>[3]</sup>, reportó que los pacientes tratados con omalizumab tuvieron una mejoría en la calidad de vida respecto al placebo (65% vs. 57%; RR: 1,19, IC95%: 1,08; 1,30; 4 estudios), mejoría del control del asma (diferencia de medias: 0,87 puntos en ACQ, IC95%: 0,6; 1,14; 1 estudio), y reducción del riesgo de reducción de necesidad de corticosteroides sistémicos (RR: 0,73, IC95%: 0,56; 0,94). En pacientes pediátricos con omalizumab, produjo una disminución de la necesidad de esquemas de corticosteroides (MD: 14%, IC95%: 5; 21%) y reducción del riesgo de hospitalización (MD: 5%, IC95%: 1; 6%). Sin embargo, el efecto del omalizumab en calidad de vida y del control del asma no fueron significativos.

La GPC de la ATC 2018<sup>[28]</sup> basó su recomendación principalmente en una RS Cochrane publicada en 2014<sup>[64]</sup>, por lo que sugieren considerar el tratamiento con omalizumab en pacientes mayores de 6 años que no se encuentran adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados a dosis altas, uso de al menos un controlador adicional, que estén sensibilizados a al menos un aeroalérgeno y que presenten cifras de IgE altas (30-1300 UI/ml en pacientes de 6 a 11 años y 30-700 UI/ml en pacientes mayores de 12 años).

GINA 2019<sup>[26]</sup> sugiere el uso de omalizumab en pacientes mayores de 6 años con asma moderada a grave que no hayan podido lograr un adecuado control de la enfermedad con el Paso 4 de tratamiento y niveles elevados de IgE.

### Comparaciones indirectas

Un “meta-análisis en red” publicado por Nachev et al.<sup>[66]</sup> comparó omalizumab *versus* mepolizumab en pacientes de 12 años o más. Los autores incluyeron 18 estudios con omalizumab (4854 pacientes) y 4 estudios con mepolizumab (1620 pacientes). Los resultados mostraron que no hubo diferencias respecto a la mejoría del VEF<sub>1</sub> entre ambos biológicos, sin embargo, ambos fueron superior a placebo (omalizumab 138,05, IC95%: 83,08; 193,01 vs. mepolizumab 147,32, IC95%: 116,36; 178,28).



Respecto al control de asma, cuando se compararon ambos biológicos, no se alcanzó una diferencia clínicamente significativa en el ACQ (mepolizumab 0,78, IC95%: 0,93; 0,62 vs. omalizumab 0,76, IC95%: 1,15; 0,37) y en el AQLQ (mepolizumab 0,82, IC95%: 0,71; 0,92 vs. omalizumab 1,2, IC95%: 1,11; 1,28).

## Conclusiones y recomendaciones

**Recomendamos el uso de omalizumab en pacientes con asma grave no controlada alérgica con cifras de IgE sérica superior de 30 UI. Sugerimos la inclusión de omalizumab subcutáneo en pacientes con asma grave mayores de 6 años que no han logrado un adecuado control de la enfermedad. El beneficio parece superar los riesgos de presentar eventos adversos (nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación A - Adultos) y (nivel de evidencia 1-, Grado de recomendación A - Pacientes pediátricos). (Recomendación fuerte).**

### PREGUNTA CLÍNICA 11.

#### **¿Cuál es la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales anti IL-5 en el tratamiento de pacientes niños y adultos con asma grave?**

##### Justificación

La IL-5 es una citocina tipo 2 pro-eosinofílica que se une a su receptor IL-5R expresada en eosinófilos y basófilos, la cual promueve el reclutamiento de eosinófilos, su activación y contribuye a la inflamación eosinofílica de la vía aérea. Actualmente disponemos de dos anticuerpos monoclonales humanizados dirigidos contra la interleucina 5 (anti-IL5), mepolizumab y reslizumab. Surge entonces la necesidad de responder dicha pregunta en términos de reducción de las exacerbaciones, mejoría de la calidad de vida, de la función pulmonar y del control del asma.

##### Búsqueda

Se seleccionaron 9 documentos para extraer el sustento científico (9 revisiones sistemáticas de la literatura).

##### Resumen de la evidencia

###### Mepolizumab

Una RS con meta-análisis publicada publicada por Liu et al.<sup>[67]</sup> que incluyó tres estudios clínicos con asma grave eosinofílica, demostró que la administración de me-

polizumab se asoció a una reducción significativa del riesgo de exacerbaciones (OR 0,30, IC 95% 0,13, 0,67,  $p=0,004$ ) y mejoría significativa en la calidad de vida mediante AQLQ (MD 0,26, IC 95% 0,03, 0,49,  $p=0,03$ ) comparado con placebo. Una reducción significativa de los eosinófilos en esputo (MD 26,05%, IC 95% 29,34, 22,77%,  $p=0,0003$ ) y en sangre (MD 0,05 L, IC 95% 20,04, 0,13 L,  $p=0,29$ ) fue observado en pacientes con tratados con mepolizumab.

Yancey et al.<sup>[68]</sup> comparó mepolizumab *versus* placebo e incluyó cuatro ensayos clínicos ( $n=1388$ ) en pacientes con asma grave eosinofílica. Como resultado, mepolizumab produjo una reducción del 51% tanto en la tasa de exacerbaciones que requirieron hospitalización (RR 0,49; IC 95%, 0,30-0,80;  $p=0,004$ ) y de las consultas a emergencias. (RR, 0,49; 95% CI, 0,33-0,73;  $p < 0,001$ ) comparado con placebo.

Una RS publicada por Powell et al.<sup>[69]</sup> reportó una reducción significativa en la tasa de exacerbaciones (RR 0,52, IC 95%: 0,43, 0,64) con el uso de mepolizumab intravenoso (IV) comparado con placebo.

Un meta-análisis post hoc de la RS publicada por Farne et al.<sup>[70]</sup> realizado sobre los datos de los estudios de fase III, MENSA y MUSCA demostró reducción de la tasa de exacerbaciones 49-70% y mejoría en los puntajes SGRQ y ACQ-5 en los pacientes que recibieron mepolizumab respecto a los que recibieron placebo.

### Reslizumab

Un meta-análisis que comparó el efecto de reslizumab *versus* placebo publicado por Li et al.<sup>[71]</sup> reportó una reducción de las exacerbaciones (OR = 0,46, IC 95%: 0,35, 0,59,  $p < 0,00001$ ) y del conteo de eosinófilos en sangre (Diferencia de Medias Estandarizada [SMD] -475,62, IC 95%: -528,41, -422,83,  $p < 0,00001$ ), así como mejoría del VEF<sub>1</sub> (SMD 0,16, IC 95%: 0,10 a 0,23,  $p < 0,00001$ ) y del control de síntomas por ACQ (SMD -0,26, IC 95%: -0,36, -0,16,  $p < 0,00001$ ).

### Comparaciones indirectas

Con el fin de evaluar la eficacia de ambos anti IL-5, mepolizumab y reslizumab, una RS con meta-análisis publicado por Henriksen et al.<sup>[44]</sup> reportó una reducción del 53% de las exacerbaciones (IC95%: 46; 59) a favor de ambos medicamentos anti-IL-5 comparados con placebo. Tanto mepolizumab como reslizumab mostraron un incremento significativo en la función pulmonar 112,93 ml (IC95%: 82,44; 143,31), el control del asma -0,29 puntos (IC95%: -0,36; -0,23) y QoL relacionada con el asma 0,32 (IC95%: 0,22; 0,43) *versus* placebo.

Una RS publicada por Farne et al.<sup>[70]</sup> que comparó el efecto de las terapias biológicas anti-IL5 o anti IL-5R con placebo registró una reducción de las exacerbaciones con mepolizumab SC (RR 0,45, IC95%: 0,36, 0,55) mepolizumab IV (RR 0,53, IC95%: 0,44, 0,64), reslizumab (RR 0,43, IC95%: 0,33, 0,55) y benralizumab (RR 0,62, IC95%: 0,55, 0,70). Si bien se observó mejoría en calidad de vida, esta no excedió a una di-

ferencia clínica mínima para ACQ y SGRQ. Una mejoría de la función pulmonar se registró con todos los biológicos *versus* placebo pero con mepolizumab SC fue estadísticamente significativo (MD 0,11 L, IC95%: 0,06, 0,17), mepolizumab IV (MD 0,08, IC95%: 0,02-0,15), reslizumab (MD 0,11 L, IC95%: 0,07, 0,15) y benralizumab (MD 0,10, IC95%: 0,05, 0,14). No se registraron eventos adversos serios con ningún anti-IL5 comparado con placebo.

Nachef et al.<sup>[66]</sup> al comparar la eficacia de mepolizumab y omalizumab, no observaron diferencias respecto al cuestionario de control de asma, al VEF<sub>1</sub> y con el flujo pico espiratorio (PEFR). Ambos medicamentos redujeron la tasa calculada de exacerbaciones por año *versus* placebo en un 50%.

Una RS publicada por Casale et al.<sup>[72]</sup> comparó indirectamente mediante un modelo bayesiano el tratamiento con reslizumab y benralizumab en un meta-análisis en red en el que incluyeron 11 estudios realizados en pacientes con asma grave eosinofílica. Reslizumab mejoró significativamente la calificación del ACQ (-0,37; CrI, -0,63 a -0,10; Pr=100%) y AQLQ (-0,32; CrI, 0,03 a 0,60; Pr= 99%) comparado con benralizumab. Esta comparación indirecta sugirió que el reslizumab podría ser más eficaz que el benralizumab en pacientes con asma eosinofílica (benralizumab,  $\geq 300$  /  $\mu\text{L}$ ; reslizumab,  $\geq 400$  /  $\mu\text{L}$ ) y con dos o más exacerbaciones en el año anterior.

Un meta-análisis en red realizado por He et al.<sup>[73]</sup> que evaluó el efecto de los anticuerpos anti-IL-5 y anti IL-5R, mostró en los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales mejoría significativa VEF<sub>1</sub> (SMD 0,18; IC95%: 0,12-0,23; p<0,001) y en los puntajes del AQLQ (SMD 0,20; IC95%: 0,13-0,26; p<0,001). No hubo diferencias significativas en los riesgos de exacerbaciones (RR 0,68; IC95%: 0,11; 4,14; p= 0,097).

## Conclusiones y recomendaciones

**Se recomienda adicionar un tratamiento anti IL-5 en pacientes con asma eosinofílica grave no controlada. Sugerimos como valor de corte de eosinófilos en sangre mayor a 150 cels.mcl para mepolizumab y de 400 cels.mcl para reslizumab). No existe evidencia suficiente para su uso en niños menores de 12 años. (Nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación A - Adultos) (Recomendación fuerte). (Nivel de evidencia 1-, Grado de recomendación B - Pacientes pediátricos). (Recomendación para realizar investigación y condicionada su uso en estudios clínicos).**

## PREGUNTA CLÍNICA 12.

### ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales antireceptor IL-5 en el tratamiento de pacientes niños y adultos con asma grave?

#### Justificación

La IL-5 es una citocina tipo 2 pro-eosinofílica que se une a su receptor IL-5R, expresado en eosinófilos y basófilos; la cual promueve el reclutamiento de eosinófilos, su activación y contribuye a la inflamación eosinofílica de la vía aérea. Los pacientes con asma grave pueden presentar un conteo elevado de eosinófilos en sangre y/o esputo. El benralizumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea la cadena  $\alpha$  del receptor de IL-5. Surge entonces, la necesidad de responder dicha pregunta en términos de reducción de las exacerbaciones, mejoría de la calidad de vida, de la función pulmonar y del control del asma.

#### Búsqueda

Se seleccionaron 10 documentos para extraer el sustento científico (10 revisiones sistemáticas de la literatura).

#### Resumen de la evidencia

##### Benralizumab

Una RS, publicada por NICE en 2019<sup>[47]</sup> que incluyó 3 estudios clínicos, benralizumab redujo la frecuencia de exacerbaciones anuales en 43% comparado con placebo (RR 0,57, IC95%: 0,47; 0,69,  $p < 0,0001$ ). Los resultados demostraron mayor beneficio en pacientes con eosinófilos en sangre ( $> 300$  cels.mcl) y en aquellos pacientes que tuvieron más exacerbaciones en los 12 meses previos al estudio (cuatro o más exacerbaciones que requirieron corticosteroides).

Una RS publicada por Tian et al.<sup>[74]</sup> incluyó 9 estudios clínicos controlados en 2,321 pacientes, mostró una mayor frecuencia de exacerbaciones (38,66%) en el grupo placebo en comparación a los pacientes que recibieron benralizumab (26,28%), mientras que el riesgo de presentar exacerbaciones fue significativamente menor en los pacientes con benralizumab (RR 0,63, IC95%: 0,52; 0,76,  $p < 0,00001$ ). Respecto a las pruebas de función pulmonar, tres estudios no hallaron diferencias significativas en el  $VEF_1$  entre ambos grupos en comparación al basal (SMD -0,10, IC95%: -0,31; 0,10,  $p = 0,33$ ). Los resultados del meta-análisis respecto al control de síntomas (ACQ) mostró una diferencia significativa a favor de benralizumab *versus* placebo (SMD -0,10, IC95%: -0,26; 0,06,  $p = 0,22$ ) en pacientes con asma eosinofílica mientras que en la calidad de vida (AQLQ) no hubo diferencias (SMD -0,11, IC95%: -0,32; 0,10,  $p = 0,3$ ). Respecto a la incidencia de eventos adversos, no hubo diferencias entre el grupo que recibió benralizumab (1,216 de 1,646) en comparación a placebo (622 de 847) (RR 1.00, IC95%: 0,95; 1,05,  $p = 0,96$ ).

Una RS realizada por Liu et al. en 2018<sup>[75]</sup>, que incluyó los mismos estudios incluidos (5 ECAs) de otras revisiones sistemáticas de la literatura, demostró beneficio del benralizumab en reducir las exacerbaciones, mejorar la función pulmonar ( $VEF_1$ ), la calidad de vida y el control de la enfermedad (ACQ) comparado con el placebo. La dosis de 30mg fue la más efectiva.

Más recientemente por Liu et al.<sup>[76]</sup> publicaron otra RS sobre ocho estudios clínicos. Los meta-análisis mostraron un menor riesgo de presentar eventos adversos en general en el grupo de pacientes que recibió benralizumab (RR 0,94, IC95%: 0,90; 0,98), eventos adversos serios (RR 0,82, IC95%: 0,68; 0,98) y exacerbación del asma (RR 0,72, IC95%: 0,61; 0,85). Los autores concluyeron que el benralizumab mostró un adecuado perfil de seguridad en el tratamiento del asma eosinofílica.

### Comparaciones indirectas

Una RS publicada por Cabon et al.<sup>[43]</sup> comparó la eficacia clínica y la seguridad del benralizumab con otros anticuerpos monoclonales anti IL-5 en pacientes con asma grave. Los autores incluyeron 10 ensayos clínicos, 3,421 pacientes. Los resultados del meta-análisis en red respecto a la reducción de la tasa de exacerbación fue mayor con reslizumab 3 mg (51%), seguido de mepolizumab 750 mg (22%) y mepolizumab 100 mg (13%). Respecto a la mejoría en el Test de Control de Asma, benralizumab fue el más efectivo (MD -0,38, IC95%: -0,97; -0,18,  $p < 0,01$ ). Reslizumab fue el tratamiento que tuvo mayor eficacia para mejorar los valores de  $VEF_1$  (MD 0,14L, IC95%: 0,05; 0,24,  $p < 0,01$ ). En los desenlaces de seguridad, benralizumab mostró el mejor perfil de seguridad de todos (RR 0,94, IC95%: 0,57; 1,54) y en cuanto a la incidencia de eventos adversos graves, reslizumab tuvo mejor perfil de seguridad (RR 0,81, IC95%: 0,22; 3,03).

Bourdin et al.<sup>[77]</sup> compararon benralizumab con los medicamentos anti-IL-5 ( $n=1,524$ ). Después de realizar ajustes de apareamiento entre benralizumab y mepolizumab se encontró una reducción de la tasa de exacerbaciones comparado con placebo en un 52% y 49%, respectivamente (RR 0,94; IC95%: 0,78; 1,13), así como reducción de las hospitalizaciones, 52% y 52%, respectivamente (RR: 1,00, IC95%: 0,57; 1,75). Se observó una mejoría con el uso de benralizumab en la función pulmonar (0,10 L en  $VEF_1$  prebroncodilatador) con respecto al uso de mepolizumab (0,07L en  $VEF_1$  prebroncodilatador) (MD 0,03L; IC95%: -0,06; -0,12). Las comparaciones entre poblaciones heterogéneas de benralizumab y reslizumab dificultó obtener un tamaño de muestra suficientemente efectivo para producir una estimación confiable.

Otra RS publicada por He et al.<sup>[73]</sup> incluyó 21 estudios clínicos que hayan evaluado el tratamiento con benralizumab, mepolizumab o reslizumab. El "meta-análisis por pares" extraído de 16 estudios, mostró una mejoría del  $VEF_1$  a favor de las terapias anti IL-5 comparado con placebo (SMD 0,18, IC95%: 0,12; 0,23;  $p < 0,001$ ). Res-

pecto a la función pulmonar, el meta-análisis en red mostró cómo fue la eficacia de mepolizumab, reslizumab y benralizumab (NMA: SMD 1,09; IC95%: 1,04; 1,15; 1,11; IC95%: 1,05; 1,18; 1,10; IC95% 1,05; 1,15; respectivamente). Los resultados de la superficie bajo la curva de la clasificación acumulada fueron para reslizumab (SUCRA 77,7% probabilidad), benralizumab (SUCRA 63,4% probabilidad) y mepolizumab (SUCRA 58,9% probabilidad). Respecto a mejoría del AQLQ, reslizumab presentó mayor eficacia (85,6% probabilidad), seguido de benralizumab (62,3% probabilidad) y mepolizumab (51,5% probabilidad). No hubo diferencias significativas en el riesgo de exacerbación, pero la clasificación SUCRA encontró que el riesgo de presentar exacerbaciones fue menor con mepolizumab (23,1% probabilidad), seguido de benralizumab (38,5% probabilidad) y por último reslizumab (57,6% probabilidad). Respecto a la seguridad, reslizumab mostró menor riesgo de presentar eventos adversos (NMA: RR, 1,44, IC95%: 1,01; 2,05).

Casale et al. citado previamente en este documento<sup>[72]</sup>, al realizar una comparación indirecta sugirió que el reslizumab podría ser más eficaz que el benralizumab en pacientes con asma eosinofílica (benralizumab,  $\geq 300$  /  $\mu\text{L}$ ; reslizumab,  $\geq 400$  /  $\mu\text{L}$ ) y con dos o más exacerbaciones en el año anterior.

En otra RS con meta-análisis en red publicada por Edris et al.<sup>[48]</sup> los autores no encontraron diferencias significativas entre los distintos biológicos. Los medicamentos anti IL-5 son de las alternativas de tratamiento que cuentan con mayor cantidad de estudios clínicos y demostraron una vez más superioridad frente a placebo en la disminución de las exacerbaciones en asma eosinofílica, sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ellos en la mayoría de los desenlaces en el meta-análisis en red.

## Conclusiones y recomendaciones

**Se recomienda el uso de benralizumab en pacientes mayores de 18 años, con asma grave eosinofílica no controlada (mas 300 cels.mcl en sangre). (nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación A - Adultos) (Recomendación fuerte). No se recomienda el uso en población pediátrica ya que no existen a la fecha estudios publicados en esa población. Se requiere una mayor cantidad de estudios aleatorios de alta calidad que evalúen la eficacia y seguridad de benralizumab en pacientes con asma grave principalmente en población pediátrica. (Recomendación para realizar investigación y condicionada su uso en estudios clínicos).**

### PREGUNTA CLÍNICA 13.

## ¿Cuál es la eficacia y seguridad de agregar metotrexato en el tratamiento de pacientes niños y adultos con asma grave?

### Justificación

En el año 2014 la Guía publicada por la ERS/ATS<sup>[3]</sup>, realizó una recomendación en contra de emplear metotrexato en pacientes con asma debido a que el riesgo de presentar eventos adversos supera el modesto beneficio en la reducción del uso de corticoesteroides orales. Con el fin de actualizar dicha información, nuestro grupo ha reformulado dicha pregunta.

### Búsqueda

Se seleccionaron 3 documentos para extraer el sustento científico (1 guía de práctica clínica y 2 revisiones sistemáticas de la literatura).

### Resumen de la evidencia

Una revisión sistemática publicada por Davies et al.<sup>[78]</sup> en 1998 y posteriormente actualizada en 2004, tuvo como objetivo evaluar el beneficio de agregar metotrexato a la terapia de corticoesteroides orales en pacientes con asma estable dependiente de corticoesteroides orales. Los autores incluyeron 10 estudios clínicos controlados, en 9 se usó una dosis de metotrexato de 15 mg a la semana, mientras que el restante utilizó una dosis de 30 mg a la semana. La mayoría de los estudios dieron seguimiento a los pacientes por 16 semanas o menos y el tiempo de duración del uso de esteroides orales fue muy variable. Los resultados mostraron una mayor reducción de la dosis de corticoesteroides orales con metotrexato (óptima: DMP -4,0 mg/día, IC95%: -6,1; -2,0; sub-óptima: DMP -2,0 mg/día, IC95%: -9,0; -5,0; no reportada: DMP -2,0 mg/día, IC95%: -5,8; 1,9). Los autores fallaron en encontrar diferencias estadísticamente significativas en comparación a placebo en la mayoría de los desenlaces. Respecto a la función pulmonar, VEF<sub>1</sub>, los autores no hallaron diferencias significativas entre metotrexato y placebo (DMP 0,12 L, IC95%: -0,18; 0,42). Respecto a la seguridad del metotrexato, los datos hallados demostraron heterogeneidad; aún así se reportó mayor frecuencia de hepatotoxicidad en grupo con metotrexato (26 de 141 pacientes) comparado placebo (2 de 134 pacientes). Otros eventos adversos frecuentes en el grupo de metotrexato incluyeron náusea (OR 1,72; IC95%: 0,93; 3,17), ulceración oral y estomatitis (OR 1,77; IC95%: 0,40; 7,81), alopecia (OR 2,51; IC95%: 0,66; 9,46) y otros síntomas gastrointestinales (OR 2,12; IC95%: 1,09; 4,12). Los autores recomendaron llevar a cabo monitoreo de función hepática y biometría hemática en todos los pacientes tratados con metotrexato.

Otra revisión sistemática de la literatura publicada por Aaron et al.<sup>[79]</sup> tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de metotrexato en pacientes con asma dependiente de tratamiento con corticoesteroides orales (dosis mínima de 5 mg de

prednisona). Los autores incluyeron 12 estudios (250 pacientes) en los cuales los pacientes recibían corticoesteroides sistémicos, pero no recibían dosis apropiadas de corticoesteroides inhalados (800 µg de beclometasona diarios o su equivalente en algunos estudios) y en algunos casos, no recibían corticoesteroides inhalados al momento de entrar al estudio en una alta proporción de pacientes. Los resultados de los meta-análisis fueron muy similares a los publicados por Davies et al.<sup>[78]</sup> y la conclusión de los autores es que la evidencia encontrada no soporta la recomendación de usar metotrexato en pacientes asmáticos y solo podría considerarse en pacientes con eventos adversos importantes por el uso de corticoesteroides orales.<sup>[79]</sup>

### Conclusiones y recomendaciones

**No recomendamos el uso de metotrexato tanto en adultos como en niños con asma grave. Si bien, los estudios clínicos mostraron un discreto beneficio en la reducción de la dosis de corticoesteroides sistémicos, no hubo mejoría en otros desenlaces importantes y el riesgo de eventos adversos superó al beneficio mencionado. (nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación A - Adultos) (Recomendación Fuerte) (nivel de evidencia 1-, Grado de recomendación B - Pacientes pediátricos). (Recomendación condicional)**

#### PREGUNTA CLÍNICA 14.

**¿Cuál es la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales anti IL-4 e IL-13 en el tratamiento de pacientes niños y adultos con asma grave?**

##### Justificación

La IL-13 es una citoquina secretada por linfocitos auxiliares TH2, CD4, linfocitos NK, mastocitos, basófilos, eosinófilos, entre otras; y ha demostrado ser un regulador muy importante en la secreción de IgE, hipersecreción de moco, contractibilidad muscular bronquial. Comparte junto con IL-4, un receptor multi-subunidad expresado en una gran cantidad de células que intervienen en la fisiopatología de la alergia y el asma. Surge entonces la necesidad de conocer qué beneficios generan los fármacos anti IL-13 o anti IL-4 en el tratamiento de los pacientes con asma grave.

##### Búsqueda

Se seleccionaron 7 documentos para extraer el sustento científico (6 revisiones sistemáticas de la literatura y un análisis post hoc).



## Resumen de la evidencia

### Lebrikizumab y tralokinumab

El lebrikizumab y el tralokinumab, administrados ambos por vía subcutánea, son potentes inhibidores de la IL-13. Lebrikizumab, en los estudios LAVOLTA 1 y LAVOLTA 2 donde se incluyeron pacientes adultos con asma no controlada a pesar del uso de CSI en dosis medias o altas y el uso de al menos un segundo controlador al menos en los 6 meses previos al ingreso al estudio, no demostraron reducir las exacerbaciones comparado con el placebo.<sup>[48]</sup>

Una RS publicada por Zhang et al.<sup>[80]</sup> evaluó la eficacia de tralokinumab en pacientes con asma moderada-severa. Los autores incluyeron 5 estudios donde se incluyeron 2928 pacientes adultos. Los resultados del meta-análisis mostraron que tralokinumab no demostró disminuir la tasa de exacerbaciones ni mejorar la calidad de vida de forma estadísticamente significativa respecto al placebo. Sin embargo, se registró mejoría en algunos desenlaces secundarios como VEF<sub>1</sub> (MD 0,14 L, IC95%: 0,08; 0,21, dosis de 300 mg cada 2 semanas) y (MD 0,20 L, IC95%: 0,01; 0,39, dosis de 600 mg cada 4 semanas) y en el cambio del CVF (MD 0,11, IC95%: 0,01; 0,21). Los eventos adversos serios no se presentaron con mayor incidencia en los pacientes que recibieron tralokinumab, sin embargo, se reportaron reacciones adversas en el sitio de la inyección (OR 5,92, IC95%: 1,61; 21,76). Tres estudios clínicos controlados fase II, con tralokinumab donde se incluyeron pacientes con asma no controlada, antecedente de exacerbaciones en el año previo y tratamiento con ICS dosis media-alta y LABA por lo menos tres meses antes a iniciar el estudio demostraron que no hubo mejoría del control de los síntomas, en el FEV<sub>1</sub>, FEM, exacerbaciones ni en la QoL.

Otra RS publicada por Li et al.<sup>[50]</sup> tuvo como objetivo evaluar los anticuerpos monoclonales anti IL-13, los autores incluyeron 5 estudios (3476 pacientes incluidos), dos estudios con lebrikizumab y dos con tralokinumab. Los resultados de este meta-análisis mostraron una disminución del riesgo de exacerbaciones a favor de las terapias anti IL-13 (MD 0,19, IC95%: -0,27; -0,11). El análisis subgrupo incluyó pacientes con niveles altos de periostina (> 50 ng/ml) tuvieron una disminución mayor en el riesgo de exacerbaciones (MD 0,30, IC95%: -0,41; -0,19); sin embargo, no hubo beneficio en pacientes con niveles bajos de periostina (MD 0,06, IC95%: -0,18; 0,05). Los resultados del VEF<sub>1</sub> mostraron un incremento en los pacientes que recibieron anti IL-13 (MD 0,09, IC95%: 0,07; -0,12). Respecto a la mejoría en la QoL hubo un incremento en la puntuación en los pacientes que recibieron anti IL-13 (MD 0,16, IC95%: 0,10; 0,21).

### Dupilumab

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la subunidad alfa del receptor de interleucina-4, bloquea la señalización de dos citocinas clave en el asma

de tipo 2; IL-4 e IL-13 y se administra de manera subcutánea. Un estudio clínico de fase III (estudio *Liberty Asthma Quest*) mostró una reducción de las exacerbaciones (46.9% - 200mg y 70.5% - 300mg) comparado con placebo. Dicha respuesta fue mayor en pacientes con cifras altas de eosinófilos en sangre.<sup>[48]</sup>

En una RS publicada por Zayed et al.<sup>[49]</sup> que incluyó cuatro ensayos clínicos, 2992 pacientes, dupilumab redujo las exacerbaciones (RR 0,44; IC95%: 0,35; 0,55) comparado con placebo. Del sub-análisis realizado de acuerdo con las cifras de eosinófilos en sangre mostraron reducción de las exacerbaciones en los grupos de pacientes con conteo de más de 150 células/mm<sup>3</sup>. Respecto al cambio en los valores de VEF<sub>1</sub>, hubo una diferencia estadísticamente significativa en los pacientes que recibieron dupilumab (MD 0,14 L, IC95%: 0,12; 0,17). La incidencia de eventos adversos no mostró diferencias entre los grupos (RR 0,99, IC95%: 0,95; 1,02), eventos adversos serios (RR 1,05, IC95%: 0,8; 1,38) y solamente hubo una mayor incidencia de molestias en el sitio de la inyección (RR 1,91, IC95%: 1,41; 2,59).

Una RS con meta-análisis publicado por Xiong et al.<sup>[81]</sup> incluyó 5 estudios clínicos, 3369 pacientes, demostró un significativa mejoría de la función pulmonar en los pacientes que recibieron dupilumab, fundamentalmente en el VEF<sub>1</sub>% (SMD= 4,29, IC95%: 2,78; 5,81) y en la QoL (SMD= 4,39, IC95%: 1,44; 7,34) respecto al placebo. Por otro lado, en pacientes tratados con dupilumab se registró una mejoría significativa del control de síntomas de asma, ACQ-5 (SMD= -4,95, IC95%: - 7,30; - 2,60) y reducción del riesgo de exacerbaciones severas (RR= 0,73; IC95%: 0,67; 0,79) comparado con placebo.

En un reciente análisis post hoc del estudio Liberty Quest<sup>[82]</sup>, realizado en pacientes con asma alérgica (n= 1083), dupilumab 200/300 mg cada 2 semanas redujo las tasas de exacerbación de asma (L 36,9% / L45,5%; ambos p<0,01) y mejoró el FEV<sub>1</sub> en la semana 12 (0,13 L / 0,16 L; ambos p <,001) respecto al placebo.

### Comparaciones indirectas

Una revisión sistemática con meta-análisis en red publicada por Edris et al.<sup>[48]</sup> realizada en 30 ensayos clínicos, que comparó todos los anticuerpos monoclonales en asma grave, no mostró superioridad de un biológico sobre los otros. Se observaron grandes reducciones en las tasas de exacerbaciones en comparación con el placebo con todos ellos. Dupilumab y tezepelumab demostraron mejoría de la función pulmonar en pacientes exacerbadores frecuentes.

Otra RS con meta-análisis en red publicada por Iftikhar et al.<sup>[83]</sup> incluyó 7 estudios con benralizumab, dos con dupilumab, cuatro con lebrikizumab, siete con mepolizumab, cuatro con reslizumab y dos con tralokinumab en asma eosinofílica. Todas las alternativas de tratamiento, excepto tralokinumab, fueron superior a placebo respecto a la mejoría del VEF<sub>1</sub>, dupilumab, seguido por reslizumab y benralizumab mostraron el mayor cambio del VEF<sub>1</sub> (0,16 L, IC95%: 0,08; 0,24, 0,13 L, IC95%:

0,10; 0,17, 0,12 L, IC95%: 0,08; 0,17). Respecto a la evaluación del control del asma (ACQ) todos los medicamentos mostraron mejoría, excepto tralokinumab. Mepolizumab, seguido por dupilumab, benralizumab y reslizumab fue el más efectivo (-0,42, IC95%: -0,55; -0,29), (-0,31, IC95%: -0,50; -0,12), (-0,28, IC95%: -0,38; -0,18) y (-0,26, IC95%: -0,39; -0,13). Respecto a la mejoría en los cuestionarios de QoL, dupilumab mostró mayor eficacia, seguido de mepolizumab, benralizumab y reslizumab (0,27, IC95%: 0,09; 0,45), (0,26, IC95%: 0,15; 0,37), (0,26, IC95%: 0,10; 0,41), mientras que tralokinumab no mostró beneficio significativo. Dupilumab y reslizumab mostraron mayor eficacia en la disminución de la exacerbaciones (RR 0,37, IC95%: 0,17; 0,80) y (RR 0,64, IC95%: 0,53; 0,78), respectivamente.

### Conclusiones y recomendaciones

**Recomendamos la utilización de dupilumab en pacientes adultos con asma grave tanto alérgica como eosinofílica y en pacientes adultos con asma grave corticoide dependiente (nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación A - Adultos). (Recomendación fuerte). Lebrikizumab y tralokinumab no han podido demostrar eficacia consistente en la mayoría de los desenlaces importantes en pacientes con asma grave, por lo que no sugerimos su uso. (Nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación A - Adultos). (Recomendación condicionada en contra).**

**No hay estudios en población pediátrica por lo que no recomendamos el uso de estos medicamentos (nivel de evidencia 4, Grado de recomendación D - Pacientes pediátricos). (Recomendación para realizar investigación y condicionada su uso en estudios clínicos).**

#### PREGUNTA CLÍNICA 15.

**¿Cuál es la eficacia de los macrólidos en coadyuvancia al esquema ICS-LABA en el tratamiento de pacientes niños y adultos con asma grave?**

##### Justificación

Los macrólidos han demostrado poseer efectos antibacterianos, antivirales y efectos antiinflamatorios. Se ha reportado un efecto beneficioso en el asma tanto eosinofílica como no eosinofílica. Sin embargo, revisiones sistemáticas no han alcan-

zando conclusiones definitivas respecto a este tema. Surge entonces la justificación para realizar la presente pregunta.

### Búsqueda

Se seleccionaron 3 documentos para extraer el sustento científico (3 revisiones sistemáticas de la literatura).

### Resumen de la evidencia

Una revisión sistemática de la literatura publicada por Kew et al. [84], tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de los macrólidos en el tratamiento del asma. Los autores incluyeron 23 estudios clínicos controlados (1532 pacientes), de los cuales tres eran en población pediátrica. La mayoría de los estudios incluyeron pacientes con asma leve a moderada y solamente 5 estudios incluyeron pacientes que podrían clasificarse como pacientes con asma grave, aunque los mismos no se enfocaron únicamente en esta población. Debido a que los estudios analizados eran bastante diferentes entre sí, por ejemplo, en la gravedad del asma, el tipo de macrólido utilizado y la duración del período de tratamiento, fueron calificados por los autores como estudios con alto riesgo de sesgo. Los resultados de los meta-análisis en los desenlaces primarios mostraron que no hubo beneficio en el grupo que recibió macrólidos en comparación al grupo placebo, por ejemplo en la incidencia de exacerbaciones graves (OR 0,82, IC95%: 0,43; 1,57, 5 estudios). También en las puntuaciones de ACT no hubo diferencias significativas entre ambos grupos (DME -0,05, IC95%: -0,26; 0,15) y lo mismo sucedió para las puntuaciones del AQLQ (DM 0,06, IC95%: -0,12; 0,24, 5 estudios). El uso de medicamentos de rescate no mostró diferencias significativas entre ambos grupos (DM -0,26, IC95%: -0,65; 0,12, 4 estudios). Respecto a las pruebas de función pulmonar hubo un beneficio poco marcado en el grupo que recibió macrólidos en comparación a placebo (DM 0,08, IC95%: 0,02; 0,14, 9 estudios). El tratamiento con macrólidos fue un tratamiento bien tolerado y no hubo diferencias en la incidencia de eventos adversos (OR 0,80, IC95%: 0,24; 2,68, 7 estudios).

Una revisión sistemática publicada más recientemente por Wang et al.<sup>[85]</sup> tuvo como objetivo evaluar el tratamiento a largo plazo (al menos 3 semanas) de la azitromicina en pacientes adultos con asma. Los autores incluyeron 8 estudios, incluido un estudio publicado por Gibson et al.<sup>[86]</sup>, realizado en pacientes asmáticos que utilizaban ICS+ LABA. En este estudio, 420 pacientes recibieron azitromicina o placebo durante 48 semanas, donde sólo un paciente por grupo tenía el antecedente de una exacerbación moderada en el año previo y no hubo pacientes con antecedente de hospitalización. Los autores clasificaron a los pacientes según un valor de eosinófilos en esputo más del 3% y/o en sangre mayor a 300 células/ml en eosinofílicos y no eosinofílicos. La azitromicina redujo las exacerbaciones del asma en

ambos grupos de pacientes, pero en forma significativa en el asma no eosinofílica (tasa de incidencia 0,66 [IC 95% 0,47-0,93];  $p = 0,019$ ). Los resultados de los meta-análisis mostraron que no hubo una disminución en la frecuencia de exacerbaciones en los pacientes que recibieron azitromicina (DM -0,42, IC95%: -1,13; 0,30), encontrando además importante heterogeneidad en la información. Las pruebas de función pulmonar mostraron una mejoría limítrofe en el VEF<sub>1</sub> (DM 0,06, IC95% 0,01 - 0,12) pero no hubo diferencia en la evaluación del FEM (MD 0,20, IC95%). Los resultados fallaron en demostrar mejoría en las evaluaciones de ACQ (DM 0,03, IC95%: -0,21; 0,15) y AQLQ (DM 0,05, IC95%: -0,17; 0,28). La incidencia de eventos adversos no mostró diferencia entre los grupos (RR 1,42, IC95%: 0,97; 2,09), sin embargo, en el estudio de Gibson se reportó mayor incidencia de aumento del intervalo QT y elevación de pruebas de función hepática.<sup>[84]</sup>

### Conclusiones y recomendaciones

**Debido a que a los estudios clínicos no han podido demostrar un claro beneficio respecto al uso de macrólidos como tratamiento en adultos con asma grave, nuestra recomendación es débil. A pesar de ello, aconsejamos utilizar azitromicina como alternativa en el tratamiento de los pacientes con asma No T2, no eosinofílica. Los estudios en población pediátrica no son concluyentes por lo que no podemos recomendar su uso. Se requiere una mayor cantidad de estudios aleatorios de alta calidad que evalúen la eficacia y seguridad de los macrólidos en pacientes con asma grave (nivel de evidencia 1-, Grado de recomendación A - Adultos) (nivel de evidencia 1-, Grado de recomendación A - Pacientes pediátricos). Recomendación condicional.**

#### PREGUNTA CLÍNICA 16.

**¿Cuál es la eficacia de la termoplastia bronquial en coadyuvancia al esquema de los corticoesteroides inhalados (ICS) + Beta2 agonistas de larga acción (LABA) en el tratamiento de pacientes adultos con asma grave?**

#### Justificación

La termoplastia bronquial consiste en el procedimiento mediante el cual se administra energía de radiofrecuencia controlada (65° C) a las paredes bronquiales con la finalidad de disminuir el grosor de la pared muscular bronquial en los casos de

asma grave con mala respuesta al tratamiento farmacológico. Surge entonces la necesidad de responder respecto al beneficio de dicho tratamiento con pacientes con asma grave

### Búsqueda

Se seleccionaron 3 documentos para extraer el sustento científico (3 revisiones sistemáticas de la literatura).

### Resumen de la evidencia

Una revisión sistemática de la literatura publicada por Torrego et al.<sup>[87]</sup> tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la termoplastía bronquial en pacientes con asma grave. Los autores incluyeron tres estudios clínicos controlados que reclutaron pacientes con asma moderada a grave. El estudio AIR incluyó 112 pacientes con VEF<sub>1</sub> del 65% y en tratamiento estable con ICS+ LABA y en los cuales su asma se exacerbaba en cuanto el tratamiento farmacológico se suspendía. El estudio RISA incluyó 34 pacientes con asma severa sintomática con VEF<sub>1</sub> del 74% que recibían dosis altas de ICS o corticoesteroides orales y por último el estudio AIR2 que incluyó 288 pacientes con asma grave sintomática con VEF<sub>1</sub> 78% con dosis altas de ICS+ LABA.<sup>[82]</sup> Los resultados de los estudios mostraron una diferencia significativa en las puntuaciones de AQLQ a los 12 meses de seguimiento (DM 0,28, IC95%: 0,07; 0,50), pero no se encontraron al control del asma medido por ACQ (DM -0,15, IC95%: -0,40; 0,10). Respecto a las exacerbaciones, no fue posible realizar un meta-análisis y los resultados del estudio AIR mostraron una disminución de las exacerbaciones medidas por paciente/semana desde el inicio del estudio (0,35 ± 0,32 en estado basal a 0,18 ± 0,31) en comparación al grupo placebo que mostró un incremento (0,28 ± 0,31 en estado basal a 0,31 ± 0,46) a los 12 meses de seguimiento. El índice de exacerbaciones en el año fue menor en el grupo con termoplastía en comparación al grupo control en el estudio AIR2 (0,48 ± 0,0067 vs. 0,70 ± 0,122). Los resultados de seguridad, sin embargo, muestran un aumento de las hospitalizaciones debido a eventos respiratorios en los pacientes que fueron sometidos a la termoplastía en comparación al grupo control (RR 3,50, IC95%: 1,26; 9,68; 429 pacientes incluidos en meta-análisis) durante el periodo de tratamiento, y durante el seguimiento no hubo diferencias significativas entre grupos (RR 1,12, IC95%: 0,44; 2,85; 429 pacientes incluidos en el meta-análisis).<sup>[87]</sup>

Algunos desenlaces secundarios mostraron que no hubo diferencias significativas entre los grupos respecto a las pruebas pulmonares a los 12 meses de seguimiento en ninguno de los estudios incluidos, tanto en el VEF<sub>1</sub> como en el FEM. Respecto al uso de medicamentos de rescate no hubo diferencias significativas entre los grupos a los largo de los estudios (DM -0,68 inhalaciones/semana, IC95%: -3,63; 2,28).<sup>[87]</sup>

Dos revisiones sistemáticas publicadas por Zhou<sup>[88]</sup> en 2016 y por Wu et al. en 2011<sup>[89]</sup> incluyeron los mismos estudios clínicos que la revisión sistemática publicada por Torrego<sup>[87]</sup>, llegando a la conclusión sobre un discreto beneficio en la calidad de vida y disminución de exacerbaciones durante el estudio, pero con un aumento de eventos adversos posterior al tratamiento con termoplastia bronquial.

### Conclusiones y recomendaciones

**No hay evidencia de alta calidad que demuestre eficacia y seguridad del uso de la termoplastia bronquial en adultos como asma grave por lo que no podemos recomendar su uso (Nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación B).**

**No recomendamos el uso de la termoplastia bronquial en niños debido a que no hay estudios publicados que hayan evaluado su eficacia y seguridad en población pediátrica. (nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A - Adultos). (Nivel de evidencia 4 Grado de recomendación D - Pacientes pediátricos).**





## Discusión

Dado a la inexistencia de una **Guía de Asma Grave en Latinoamérica** nuestro grupo, dependiente del Departamento de Asma de la Asociación Latinoamericana de Tórax, trabajó durante el año 2019 en la realización de un documento cuyo objetivo fue establecer recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible, resaltando la importancia de llevar a cabo una mejor clasificación de los pacientes con asma grave, proponer los estudios complementarios necesarios para una mejor fenotipificación de los pacientes con asma grave no controlada y apoyar a los médicos en la toma de decisiones respecto al tratamiento farmacológico. Realizamos una búsqueda sistemática de la literatura, lectura crítica de la misma para extraer las medidas de asociación para desarrollar las recomendaciones para cada pregunta clínica específica referente a asma grave. 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. De las 17 preguntas propuestas, solo una fue desechada al no pasar los tres rounds del panel Delphi. Nuestro grupo consideró que no se debería utilizar la definición de asma de difícil tratamiento.

Referente a la definición de asma grave, nuestro grupo trabajó arduamente en la transculturización de los términos utilizados en la bibliografía, lográndose consenso. Se intentó establecer una definición de acorde a la realidad de latinoamérica, pero fundamentalmente que sea lo más sencilla posible de comprender por los médicos que asisten a diario esta patología. Nuestro grupo ha hecho hincapié en la necesidad de descartar factores que puedan mitigar el diagnóstico de asma grave. Se consensó la necesidad de evaluación de estos pacientes por médicos especialistas o centros de alta complejidad por lo que evaluamos criterios de derivación de pacientes sospechosos de asma grave a centros especializados (Figura 2). Se instó a establecer al diagnóstico de asma grave como un proceso donde participe en lo posible un equipo multidisciplinario.

Una vez establecido el diagnóstico de asma grave nuestro grupo aconseja clasificar en dos grupos asma grave controlada y asma grave no controlada, basados en los criterios previamente establecidos (Figura 3).

Figura 2.

Recomendaciones para derivación a un especialista

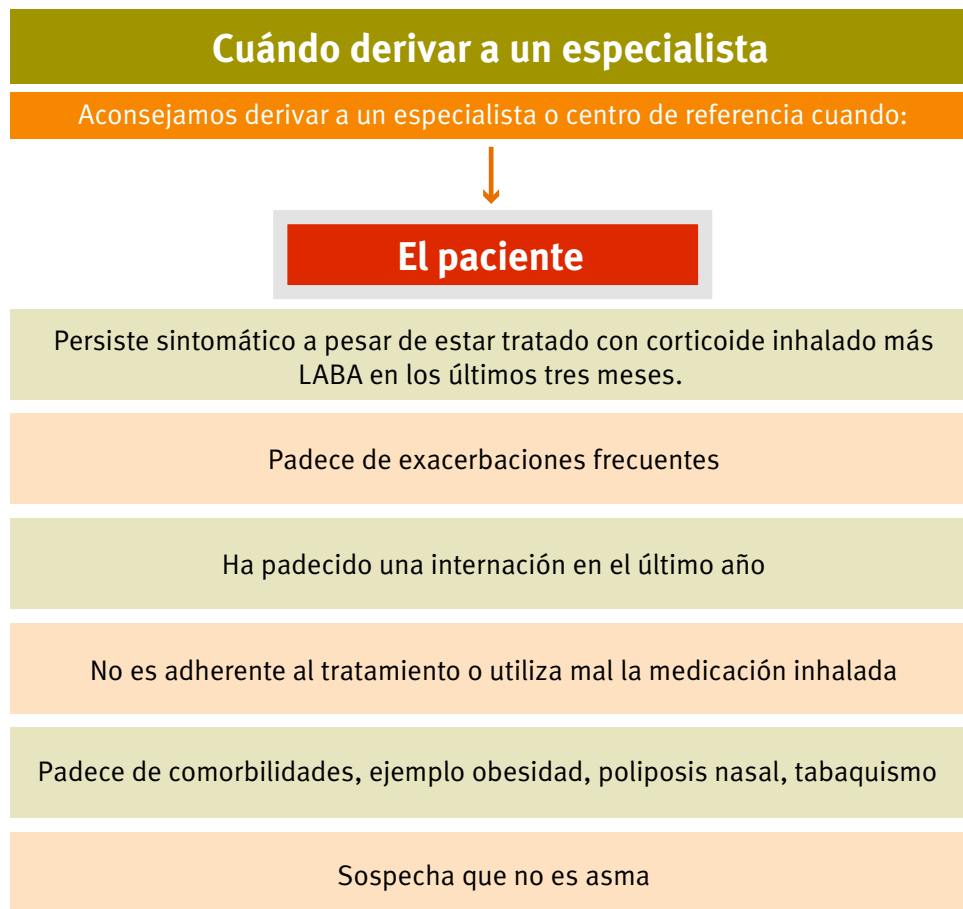
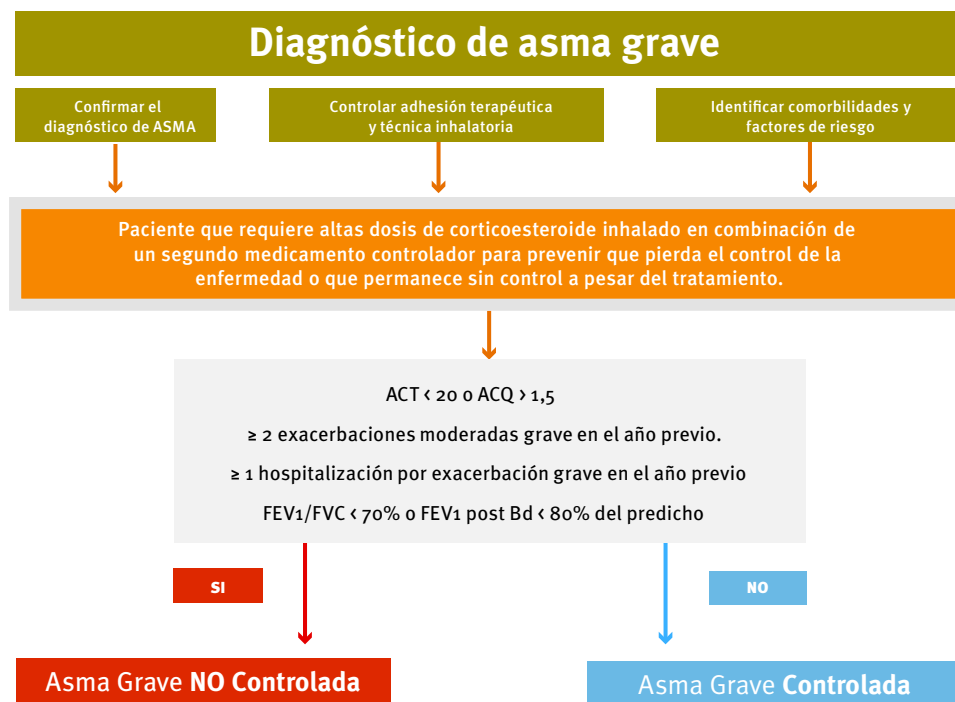


Figura 3.

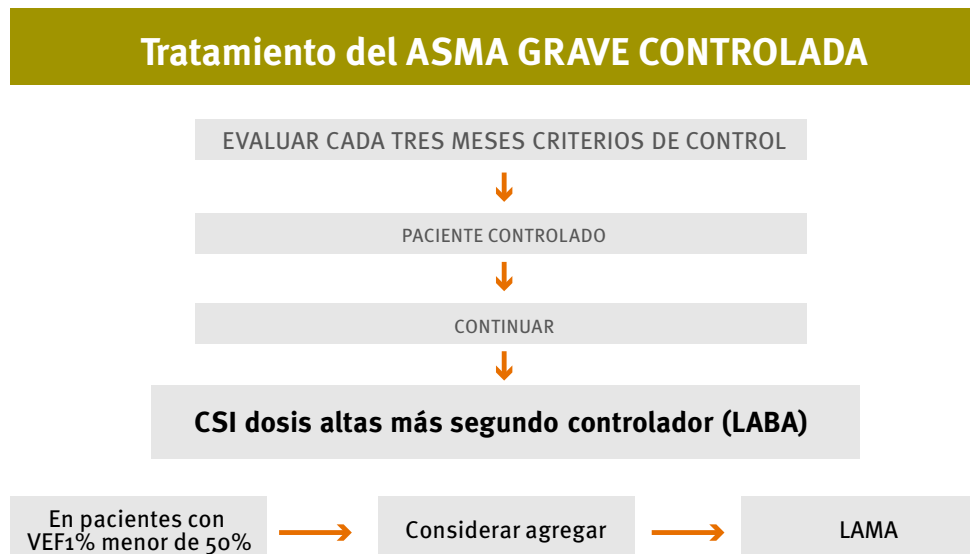
Diagnóstico de asma grave



Nuestro grupo elaboró un algoritmo de tratamiento para los pacientes con asma grave controlada (Figura 4).

Figura 4.

Tratamiento del asma grave controlada



Respecto al uso de la combinación ICS y formoterol como tratamiento de rescate en pacientes con asma grave, nosotros no hemos hallado evidencia de alta calidad que nos ayuden a recomendar su uso, por lo que se sugiere la realización de nuevos ensayos clínicos que avalen dicha indicación.

Llamativamente, a diferencia del Task Force publicado por el ATS/ERS 2019, nosotros no hemos hallado información robusta y de calidad como para recomendar el uso de tiotropio en asma grave. Lamentablemente, del análisis pormenorizado de los estudios incluidos en los meta-análisis publicados sobre el uso tiotropio en asma hemos hallado discrepancias respecto a la inclusión de pacientes con asma grave, al tiempo de evaluación menor de 52 semanas y cantidad de paciente incluidos. Nuestro grupo consideró que se necesitan más estudios clínicos que demuestren la eficacia y seguridad de tiotropio en pacientes con asma grave que cumplan a cabalidad las deficiones aceptadas internacionalmente. Se hizo una recomendación para el uso omalizumab para paciente con asma grave no controlada de fenotipo alérgico. Se recomendó el uso de medicamentos anti-IL-5 para pacientes con asma grave no controlada de fenotipo eosinofílico. Se recomendó el uso de dupilumab en pacientes con asma grave no controlada de fenotipo tanto alérgico como eosinofílico y sujetos asmáticos graves dependientes de corticosteroides sistémicos (Tabla 5).

El asma grave representa un serio problema de salud y latinoamérica no esta excenta, donde la mayor parte de los pacientes no tienen acceso a una correcta evaluación y tratamiento de su enfermedad. La profunda diversidad en la región

**Tabla 5.**

Sumario.  
Recomendaciones y nivel  
de evidencia

| # | Recomendación   | Nivel de Evidencia | Grado de Recomendación | Juicio      |
|---|---|--------------------|------------------------|-------------|
| 1 | Se define como asma grave al asma que requiere altas dosis de corticoesteroides inhalados en combinación de un segundo medicamento controlador para prevenir que el paciente pierda el control de la enfermedad o que permanece sin control a pesar del tratamiento.  | 4                  | D                      | Condicional |
| 2 | Recomendamos utilizar los siguientes criterios para establecer el diagnóstico asma no controlada:<br>a) ACT < 20 o ACQ > 1,5.<br>b) ≥ 2 exacerbaciones graves o haber recibido ≥ 2 ciclos de glucocorticoides orales (de ≥ 3 días cada uno) en el año previo.<br>c) ≥ 1 hospitalización por exacerbación grave en el año previo.<br>d) Limitación crónica del flujo aéreo (relación FEV <sub>1</sub> /FVC < 70 % o FEV <sub>1</sub> < 80 % del predicho) después del uso de un tratamiento broncodilatador adecuado (siempre y cuando el mejor FEV <sub>1</sub> sea superior al 80%). | 2+                 | C                      | Condicional |
| 3 | Se recomienda llevar a cabo una revisión minuciosa de las pruebas de función pulmonar, la reversibilidad a broncodilatadores, valuación del medio ambiente en la casa y en el trabajo, la técnica de inhalación, la adherencia al tratamiento y las comorbilidades.   | 2+                 | C                      | Condicional |
| 4 | Proponemos como fenotipos de asma grave no controlada:<br>a) Fenotipo T2 alérgico;<br>b) Fenotipo T2 eosinofílico y<br>c) Fenotipo NO T2  | 2+                 | C                      | Condicional |
| 5 | Aconsejamos considerar como biomarcadores predictores de respuesta al tratamiento a los eosinófilos en sangre periférica, la fracción exhalada de óxido nítrico (FE <sub>NO</sub> ) y la celularidad en esputo  | 1+                 | A                      | Condicional |
| 6 | No hemos hallado evidencia de alta calidad que demuestre eficacia y seguridad del uso de la combinación ICS y formoterol como tratamiento de rescate adicionado a la terapia estándar en pacientes con asma grave.  | 1+                 | B                      | Condicional |
| 7 | No sugerimos adicionar teofilina al tratamiento ICS-LABA en pacientes con asma grave  | 1+                 | B                      | Condicional |
| 8 | No sugerimos el uso de antileucotrienos como terapia coadyuvante en los pacientes con asma grave  | 1-                 | B                      | Condicional |
| 9 | Tiotropio (LAMA) debe considerarse como tercer controlador agregado a ICS más LABA en niños mayores de 6 años y adultos.  | 1-                 | B                      | Condicional |

**Tabla 5. (Continuación)**

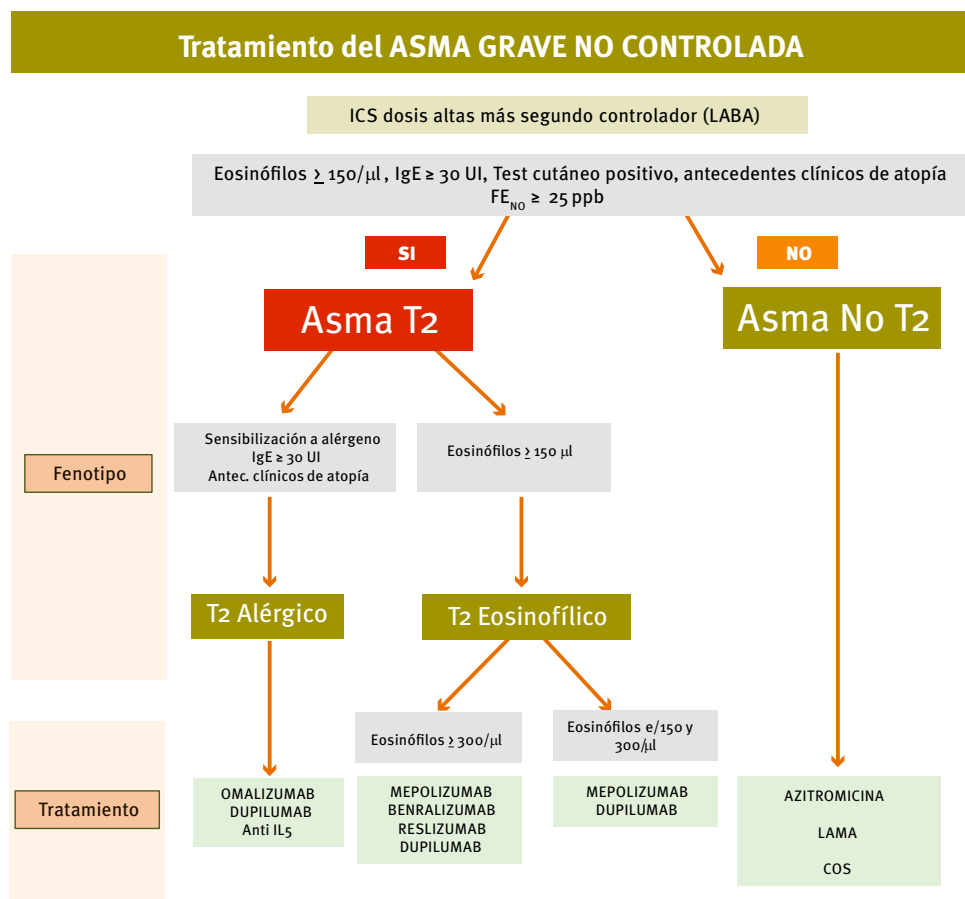
Sumario.  
Recomendaciones y nivel de evidencia

| #  | Recomendación  | Nivel de Evidencia | Grado de Recomendación | Juicio  |
|----|--|--------------------|------------------------|---|
| 10 | Recomendamos el uso de omalizumab en pacientes adultos y niños con asma grave no controlada alérgica. (valores de corte superiores a 30 UI)  | 1+                 | A                      | Fuerte  |
| 11 | Recomendamos el uso de anticuerpos monoclonales anti IL-5 en pacientes con asma grave no controlada eosinofílica (valores de corte superiores a 150 células / $\mu$ L para mepolizumab y 400 células / $\mu$ L de reslizumab). No hay evidencia para recomendar anticuerpos monoclonales anti IL- 5 en niños.  | 1+ (Adultos)       | A                      | Fuerte  |
|    |  | 1- (Niños)         | B                      | Recomendación condicional para uso restringido a ensayos clínicos |
| 12 | Recomendamos benralizumab en pacientes con asma grave no controlada eosinofílica (valores de corte superiores a 300 células / $\mu$ L). No hay evidencia para recomendar anticuerpos monoclonales anti IL-5 en niños.  | 1+ (Adultos)       | A                      | Fuerte  |
|    |  | (Niños)            | B                      | Recomendación condicional para uso restringido a ensayos clínicos |
| 13 | No se recomienda el uso de metotrexato tanto en adultos como en niños con asma grave.  | 1+ (Adultos)       | A                      | Fuerte  |
|    |  | 1- (Niños)         | B                      | Recomendación condicional para uso restringido a ensayos clínicos |
| 14 | Recomendamos la utilización de dupilumab en pacientes adultos con asma grave no controlado tanto alérgica como eosinofílica y en pacientes adultos con asma grave corticoide dependiente Lebrizumab y tralokinumab, no han podido demostrar eficacia consistente en la mayoría de los desenlaces importantes en pacientes con asma grave, por lo que no sugerimos su uso | 1+                 | A                      | Fuerte  |
|    |  | 1+                 | A                      | Recomendación fuerte en contra                                    |
| 15 | Sugerimos utilizar azitromicina como alternativa en el tratamiento de los pacientes con asma grave no controlada con fenotipo No T2.   | 1-                 | B                      | Condicional   |
| 16 | No se recomienda el uso de termoplastia bronquial en pacientes con asma grave.   | 1+                 | B                      | Condicional   |

respecto a carga genética, contaminación ambiental, exposición al humo del cigarrillo, diferencias geográficas y de clima y acceso a sistemas de salud de calidad insuficiente han hecho que el asma grave sea aún más importante en Latinoamérica. Nuestro Departamento de Asma ha detectado, a través de numerosas encuestas, la existencia de un profundo desconocimiento del asma grave por parte de los pacientes y del personal de salud. Un hecho relevante es que la adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica es baja por parte de los profesionales que asisten a los pacientes con asma grave.

Figura 5.

Tratamiento del Asma Grave NO Controlada



Nuestro grupo consideró como novedad incorporar las comparaciones indirectas de los biológicos, dado que no existen ensayos clínicos que realicen comparaciones directas. Luego de haber analizado todas las publicaciones referentes a comparaciones indirectas, no pudimos llegar a la conclusión de si un biológico es mejor que otro, por lo que sugerimos la necesidad de nueva información de calidad que responda a esta inquietud.

Un reto de suma importancia fue para nuestro grupo la confección de un algoritmo que ayude a los especialistas a fenotipificar y tratar a los pacientes que padecen asma grave no controlada en latinoamérica (Figura 5). 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. Hoy en día, por ejemplo, un paciente que padece asma grave que reside en México probablemente tenga que recorrer cientos de kilómetros para acceder a un esputo inducido, o como ocurre en Argentina, donde aún la utilización del óxido nítrico exhalado no ha sido aprobada. Nuestro grupo consideró todos estos inconvenientes a la hora de realizar dicho algoritmo en el entendido de que existe la posibilidad de solapamiento de los pacientes. Por último, basados en la misma problemática mencionada, al momento de realizar dicho 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.

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. 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.

A pesar de ello, dado a 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.

## **INVESTIGACIÓN FUTURA**

La conclusión general coincide en que es importante contar con estudios clínicos controlados a gran escala y bien diseñados para evaluar la mayoría de las intervenciones terapéuticas en pacientes que sean bien clasificados, y sobre todo, adecuadamente evaluados con la finalidad de establecer los distintos fenotipos y la asociación de ellos a las respuestas al tratamiento. También es importante establecer lineamientos que ayuden a establecer definiciones en los desenlaces de asma grave para los estudios de investigación. Las distintas terapias blanco son las que cuentan con más estudios clínicos, sin embargo, a veces es complicado identificar los resultados en la subpoblación de pacientes con asma grave. También es importante contar con puntos de corte claros y universalmente aceptados para la conducción de estudios clínicos, en lo que respecta a los distintos biomarcadores empleados en asma grave.

## **ACTUALIZACIÓN**

Se planea un periodo de actualización de la Guía de Práctica Clínica, para incorporar nueva evidencia científica a las recomendaciones, de 3 a 4 años.

### **INFORMACIÓN IMPORTANTE**

Esta Guía de Práctica Clínica y los documentos que sean publicados basados en ella representan herramientas originadas por el consenso de expertos clínicos acerca de las terapias y toma de decisiones vigentes para el manejo del asma grave. Este documento ha sido publicado para que especialistas consideren las recomendaciones clínicas y las incorporen a su toma de decisiones de su práctica clínica cotidiana. Sin embargo, estas recomendaciones no se substituyen ni desestiman, de ningún modo, el criterio clínico independiente de cada médico y las condiciones individuales de cada paciente.



## Referencias

1. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):926–38.
2. NHLBI. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health [Internet]. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (EPR-3). 2007;Jul. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/heal>.
3. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Peter J, et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation, and Treatment of Severe Asthma • 2013. 2013;1–112.
4. 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):188–97.
5. Forno E, Gogna M, Cepeda A, Yañez A, Solé D, Cooper P, et al. Asthma in Latin America. *Thorax*. 2015;70(9):898–905.
6. Neffen H, Chahuán M, Hernández DD, Vallejo-Perez E, Bolívar F, Sánchez MH, et al. Key factors associated with uncontrolled asthma—the Asthma Control in Latin America Study. *J Asthma [Internet]*. 2019;0(0):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1553050>
7. Solé D, Aranda CS, Wandalsen GF. Asthma: epidemiology of disease control in Latin America – short review. *Asthma Res Pract*. 2017;3(1):4–9.
8. Nathan RA, Thompson PJ, Price D, Fabbri LM, Salvi S, González-Díaz S, 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.
9. Bate L, Hutchinson A, Underhill J, Maskrey N. How clinical decisions are made. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(4):614–20.
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. Revisión sistemática 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 [Internet]*. 2015;14(2):103–6. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665920115000188>
12. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: Developing guidelines. *Bmj [Internet]*. 1999;318(7183):593–6. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/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 [Internet]. 2011;(March). Available from: [www.iom.edu/cpgstandards](http://www.iom.edu/cpgstandards)
16. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A Guideline Developer's Handbook. Edinburgh, Scotland: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2015;(November). Available from: [http://www.sign.ac.uk/assets/sign50\\_2015.pdf](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.
18. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, 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;358:1–8.
19. Tao H, Yang L, Ping A, Quan L, Yang X, Zhang Y, 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, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD 2015: An updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *Clin Chem*. 2015;61(12):1446–52.
22. Jović F, Jović A, Rajković V. A contribution to the investigation of algebraic model structures in qualitative space. *MI-PRO 2006 - 29th Int Conv Proc Comput Tech Syst Intell Syst*. 2006;3(2):90–5.
23. Whittle JG, Grant AA, Sarll DW, Worthington H V. 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. RAND delphi process.pdf.
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):1–10.
26. von Bülow A, Backer V, Bodtger U, Søes-Petersen NU, Vest S, Steffensen I, et al. Differentiation of adult severe asthma from difficult-to-treat asthma – Outcomes of a systematic assessment protocol. *Respir Med [Internet]*. 2018;145:41–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.10.020>
27. Israel E, Gibson PG, Chung KF, Israel E, Gibson PG. Severe Asthma. 1st. Ed. Kian Fan Chung EI and PGG, editor. Charlesworth Press, Wakefield, UK: Published by European Respiratory Society ©2019 June 2019; 2019. 347 p.

28. Fitzgerald JM, Lemiere C, Loughheed MD, Ducharme FM, Dell SD, Ramsey C, et al. Recognition and management of severe asthma : A Canadian Thoracic Society position statement. 2017;1(4):199–221.
29. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, et al. Management of Severe Asthma: a European Respiratory Society/ American Thoracic Society Guideline. *Eur. Respir. J.* Sep 2019
30. GEMA 4.0. Guía española para el manejo del asma. V. Plaza Moral et al. / *Arch Bronconeumol.* 2015; 51(Supl 1): 2-54
31. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018
32. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J.* 1999;14(4):902–7.
33. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the Asthma Control Test: A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(1):59–65.
34. Vega JM, Badia X, Badiola C, López-Viña A, Olaguibel JM, Picado C, et al. Validation of the Spanish version of the asthma control test (ACT). *J Asthma.* 2007;44(10):867–72.
35. Picado C, Badiola C, Perulero N, Sastre J, Olaguibel JM, López Viña A. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Questionnaire. *Clin Ther [Internet].* 2008;30(10):1918–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15189754>
36. Clark VAL, Gibson PEG, Genn GR, Hiles SAA, Pavord IAND. Multidimensional assessment of severe asthma : A systematic review and meta-analysis. 2017;(March).
37. Yorke J, SI F, Shuldharm C. Psychological interventions for adults with asthma ( Review ). *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):Art. No.: CD002982. DOI: 10.1002/14651858.CD002982.
38. Tan DJ, Walters EH, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Matheson MC. Age-of-asthma onset as a determinant of different asthma phenotypes in adults : a systematic review and meta-analysis of the literature. 2015;109–23.
39. Silkoff PE, Moore WC, Sterk PJ. Three Major Efforts to Phenotype Asthma : Severe Asthma Research Program, Asthma Disease Endotyping for Personalized Therapeutics, and Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory D. *Clin Chest Med [Internet].* 40(1):13–28. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2018.10.016>
40. Narendra D, Blixt J, Hanania N. Immunological biomarkers in severe asthma. *Semin Immunol.* 2019 Dec;46:101332.
41. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019 Apr;56(2):219-233
42. Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, Bakirtas A, Bjermer L, Dahlen S, et al. Towards clinically applicable biomarkers for asthma – An EAACI position paper. *Allergy.* 2019 Oct;74(10):1835-1851.
43. Cabon Y, Molinari N, Marin G, Vachier I, Gamez AS, Chanez P, et al. Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: Global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. 2016;
44. Henriksen DP, Bodtger U, Sidenius K, Maltbaek N, Madsen H, Andersson EA, et al. Efficacy , adverse events , and inter-drug comparison of mepolizumab and reslizumab anti- IL-5 treatments of severe asthma – a systematic review and meta-analysis. *Eur Clin Respir J [Internet].* 2018;5(1). Available from: <https://doi.org/10.1080/20018525.2018.1536097>
45. National Institute for Health and Care Excellence (2017) Technology appraisal guidance (TA431). Mepolizumab for treating severe refractory eosinophilic asthma. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta431>.
46. National Institute for Health and Care Excellence (2017) Technology appraisal guidance (TA479). Reslizumab for treating severe eosinophilic asthma. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta479>.
47. National Institute for Health and Care Excellence (2019) Technology appraisal guidance (TA565). Benralizumab for treating severe eosinophilic asthma. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta565/resources/benralizumab-for-treating-severe-eosinophilic-asthm>.
48. Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir Res [Internet].* 2019;20(1):179. Available from: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-019-1138-3>
49. Zayed Y, Kheiri B, Banifadel M, Hicks M, Hamid K, Bachuwa G, et al. Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma : a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Asthma [Internet].* 2018;0(0):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1520865>
50. Li H, Wang K, Huang H, Cheng W, Liu X. A meta-analysis of anti-interleukin-13 monoclonal antibodies for uncontrolled asthma. *PLoS One.* 2019;14(1):1–13.
51. CJ Cates, TJ Lasserson et al. Combination formoterol and inhaled steroid versus beta 2 -agonist as relief medication for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(1)CD007085.
52. Cates CJ, Karner C et al. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(4)CD007313.
53. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, Coleman CI, Michael White C, Lazarus SC, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$ -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;319(14):1485–96.
54. Wang Y, Chen P, Dai A, Shang S, Kong L. Intervention Studies of Inhaled Corticosteroids Combined with Long-acting Theophylline or Long-acting  $\beta$ 2-agonists in Patients with Moderate to Severe Asthma: A Randomized, Controlled Study. *Clin Ther [Internet].* 2016;38(12):2622-2627.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.10.015>
55. Wang Y, Wang CZ, Lin KX, Qian GS, Zhuo WL, Li SP, et al. Comparison of inhaled corticosteroid combined with theophylline and double-dose inhaled corticosteroid in moderate to severe asthma. *Respirology.* 2005;10(2):189–95.
56. Bozek A, Warkocka-Szoltyssek B, Filipowska-Gronska A, Jarzab J. Montelukast as an add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of severe asthma in elderly patients. *J Asthma.* 2012;49(5):530–4.
57. Tonelli M, Zingoni M, Bacci E, Dente FL, Di Franco A, Giannini D, et al. Short-term effect of the addition of leukotriene receptor antagonists to the current therapy in severe asthmatics. *Pulm Pharmacol Ther.* 2003;16(4):237–40.
58. Robinson DS, Campbell D, Barnes PJ. Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001;357(9273):2007–11.
59. Virchow J, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A, De Backer W, et al. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(2 I):578–85.
60. Rodrigo GJ, Castro-rodríguez JA. What Is the Role of Tiotropium in Asthma ? 2015;(February).
61. Kew K, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst* 2016, Issue 1 Art No CD011721 DOI 10.1002/14651858CD011721.pub2.
62. Rodrigo GJ, Castro-rodríguez JA. Tiotropium for the treatment of adolescents with moderate to severe symptomatic asthma : a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy, Asthma Immunol [Internet].* 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2015.06.029>
63. Szeffler SJ, Murphy K, Harper T, Boner A, Laki I, Engel M, et al. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol [Internet].* 2017;140(5):1277–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.014>
64. Normansell R, Walker S, Sj M, Eh W, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst*

- Rev 2014, Issue 1 Art No CD003559 DOI 101002/14651858CD003559.pub4.
65. Norman G, Faria R, Paton F, Llewellyn A, Fox D, Palmer S, et al. Health technology assessment. Omalizumab Treat Severe persistent Allergic asthma a Systematic Review Econ Eval Health Technol Assess 2013;17(52).
  66. Nachev Z, Krishnan A, Mashtare T, Zhuang T. Omalizumab versus Mepolizumab as add-on therapy in asthma patients not well controlled on at least an inhaled corticosteroid : A network meta-analysis. J Asthma [Internet]. 2017;0(0):1-12. Available from: <https://doi.org/10.1080/02770903.2017.1306548>
  67. Liu Y, Zhang S, Li DW, Jiang SJ. Efficacy of Anti-Interleukin-5 Therapy with Mepolizumab in Patients with Asthma: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. PLoS One. 2013;8(3).
  68. Yancey SW, Ortega HG, Keene ON, Mayer B, Gunsoy NB, Brightling CE, et al. Meta-analysis of asthma-related hospitalization in mepolizumab studies of severe eosinophilic asthma. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2017;139(4):1167-1175.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.008>
  69. Powell C, Sj M, Dwan K, Bax L, Walters N. Mepolizumab versus placebo for asthma ( Review ). 2015;(7).
  70. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L MS. Anti-IL5 therapies for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2017, Issue 9 Art No CD010834 DOI 101002/14651858CD010834.pub3.
  71. Li J, Wang F, Lin C, Du J, Xiao B, Du C, et al. The efficacy and safety of reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: A systematic review and meta-analysis. J Asthma. 2017;54(3):300-7.
  72. Casale TB, Pacou M, Mesana L, Farge G, Sun SX, Castro M. Reslizumab Compared with Benralizumab in Patients with Eosinophilic Asthma: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2019;7(1):122-130.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.08.036>
  73. He L, Zhang L, Jiang L, Xu F, Fei D. International Immunopharmacology Efficacy and safety of anti-interleukin-5 therapy in patients with asthma : A pairwise and Bayesian network meta-analysis. 2018;64(July):223-31.
  74. Tian B, Zhang G, Lou J, Zhou H, Cui W. Efficacy and safety of benralizumab for eosinophilic asthma : A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and meta-analysis of randomized controlled trials. J Asthma [Internet]. 2017;0(0):1-10. Available from: <https://doi.org/10.1080/02770903.2017.137953>
  75. Liu T, Wang F, Wang G, Mao H. Efficacy and safety of benralizumab in patients with eosinophilic asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Front Med. 2018;12(3):340-9.
  76. Liu W, Zhou W. Adverse events of benralizumab in moderate to severe eosinophilic asthma.
  77. Bourdin A, Husereau D, Molinari N, Golam S, Siddiqui MK. Early View Original article Matching-Adjusted Indirect Comparison of Benralizumab versus Interleukin-5 Inhibitors : Systematic Review. 2018;
  78. Davies HRHR, Olson LLG GP. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults. Cochrane Database Syst Rev 1998, Issue 3 Art No CD000391 DOI 101002/14651858CD000391.
  79. Aaron SD. Management methotrexate : trials of steroid-dependent asthma with a meta-analysis of randomized clinical. 1998;1059-65.
  80. Zhang Y, Cheng J, Li Y, He R, Pan P, Su X, et al. The Safety and Efficacy of Anti-IL-13 Treatment with Tralokinumab (CAT-354) in Moderate to Severe Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.05.030>
  81. Xiong XF, Zhu M, Wu HX, Fan LL, Cheng DY. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of uncontrolled asthma: A meta-analysis of randomized clinical trials. Respir Res. 2019;20(1):1-11.
  82. Corren J, Castro M et al. Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to- Severe Allergic Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 Sep 12.
  83. Iftikhar IH, Schimmel M, Bender W, Swenson C, Amrol D. Comparative Efficacy of Anti IL-4, IL-5 and IL-13 Drugs for Treatment of Eosinophilic Asthma: A Network Meta-analysis. Lung [Internet]. 2018;196(5):517-30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-018-0151-5>
  84. Kew KM, Undela K, Kotorts I FG. Macrolides for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015, Issue 9 Art No CD002997 DOI 101002/14651858CD002997.pub4.
  85. Wang X, Luo J, Wang D, Liu B, Liu C. The efficacy and safety of long-term add-on treatment of azithromycin in asthma: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2019;98(38):e17190. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31567962>
  86. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet [Internet]. 2017;390(10095):659-68. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31281-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31281-3)
  87. Torrego A, Solà I, Am M, M RF, Jj Y, Plaza V. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults ( Review ). 2014;(3).
  88. Zhou JP, Feng Y, Wang Q, Zhou LN. Long-term efficacy and safety of bronchial thermoplasty in patients with moderate-to-severe persistent asthma : a systemic review and meta-analysis with moderate-to-severe persistent asthma : a systemic review and. 2015;0903(September).
  89. Ang DW. Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Bronchial Thermoplasty in Patients with Moderate-to-severe Persistent Asthma. 2015;39(1):10-22.

