

Asma grave no controlada. Seguimiento en pacientes asmáticos en tratamiento con biológicos

L.M. Entrenas Costa, M. Entrenas Castillo

CONCEPTO DE ASMA GRAVE NO CONTROLADA

Las principales guías de tratamiento del asma (GEMA⁽¹⁾, GINA⁽²⁾) clasificaban el asma en sus primeras ediciones en función de la gravedad. Pero la aparición de la edición de 2006 de la GINA supuso un cambio en el concepto porque comenzó a hablarse de control de la enfermedad.

La gravedad no solo se gradúa por el nivel que alcanzan los síntomas, la obstrucción o la variabilidad del flujo, sino también por la intensidad de tratamiento necesaria para controlar la enfermedad. Así, un paciente puede cumplir criterios de asma leve si nos atenemos a las manifestaciones clínicas o funcionales que presente, pero, además, para ser considerado como tal, debe de estar bien controlado con el tratamiento de los escalones bajos. El asma grave es la que precisa un tratamiento de escalones superiores (5 o 6 de GEMA, 5 de GINA) para lograr el control. A veces, pese a utilizar tratamiento de estos escalones, no se logra el control.

La GEMA⁽¹⁾ define el asma grave mal controlada como aquella "que persiste mal controlada pese a recibir tratamiento con una combinación de GCI/LABA, a dosis elevadas en el último año, o bien glucocorticoides orales durante al menos 6 meses del mismo periodo".

Es importante reseñar las dos partes de esta definición. Por un lado, la gravedad, que se establece sobre la base de la necesidad de tratamiento. Por

otro, la falta de control, que debe de ser objetivada por alguno de los métodos siguientes que señala la guía:

- Tener una puntuación en el test de control del asma (ACT) inferior a 20 o en el cuestionario de control del asma (ACQ) superior a 1,5.
- Haber tenido en el año previo al menos dos agudizaciones graves, o haber precisado al menos dos ciclos de glucocorticoides orales un mínimo de 3 días cada uno.
- Al menos un ingreso por crisis grave en el año anterior.
- Mantener una obstrucción crónica al flujo aéreo, definida esta por un cociente volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada (FEV₁/FVC) menor de 0,7, o un FEV₁ < 80% del teórico tras mantener un tratamiento adecuado (siempre y cuando se haya constatado que el mejor FEV₁ sea superior al 80%).

DIAGNÓSTICO

Como es de esperar, estos pacientes suponen la mayor carga para el sistema sanitario, tanto desde el punto de vista asistencial como desde el económico. Este aspecto, y la aparición de los tratamientos biológicos, han propiciado la aparición de revisiones específicamente dedicadas al asma grave no controlada. A destacar la normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) sobre asma grave no controlada⁽³⁾ y el consenso de la *European*

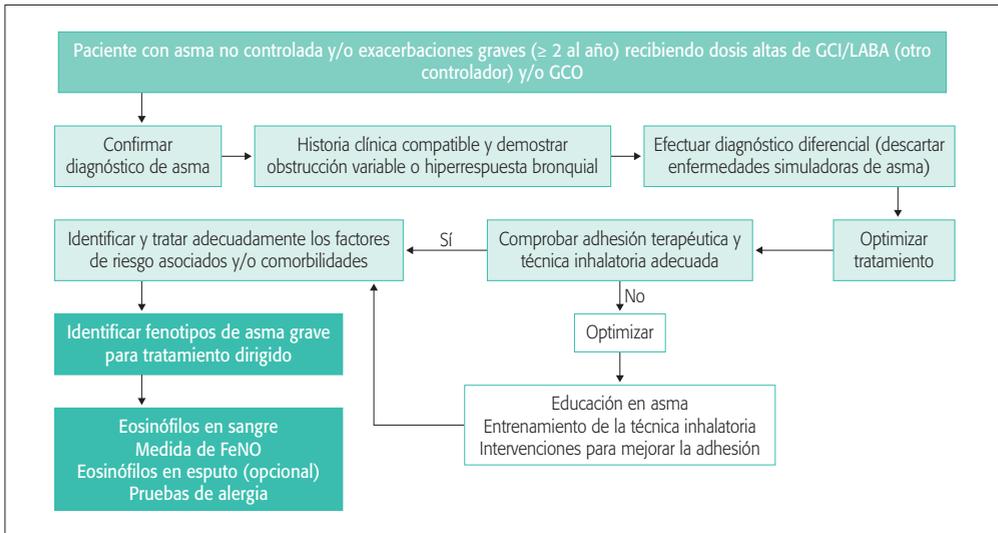


Figura 1. Algoritmo secuencial para el diagnóstico de asma. (Basado en Plaza V, et al. *Guía española para el manejo del asma (GEMA) versión 5.1. Aspectos destacados y controversias.* Arch Bronconeumol. 2022; 58: 150-8 y Cisneros Serrano C, et al. *Normativa sobre asma grave no controlada.* Arch Bronconeumol. 2015; 51: 235-46).

Respiratory Society y la *American Thoracic Society* (ERS/ATS) para el manejo del asma grave⁽⁴⁾.

En ambas, se aconseja llegar al diagnóstico de asma grave mal controlada tras una serie de pasos escalonados (Fig. 1). En primer lugar, hay que confirmar el diagnóstico de asma. En segundo lugar, investigar los factores que pueden contribuir a la pérdida del control, por aparición de síntomas o por aumento del riesgo de exacerbaciones: mala técnica inhalatoria, no adherencia, comorbilidades, factores exposicionales, abuso de medicación de rescate, efectos adversos de la medicación o existencia de ansiedad-depresión. Por último, tratar de optimizar y corregir todos los factores que se hayan detectado y ajustar el tratamiento adecuado.

Paso 1. Confirmar el diagnóstico de asma

Es imprescindible tener un diagnóstico confirmado de asma en los términos que señalan las guías. La clínica de asma es inespecífica y común a muchas patologías respiratorias. Tos, sibilancias, disnea y opresión torácica presentados como síntomas únicos, o en cualquier combinación, pueden sugerir la presencia de asma bronquial, pero el diagnóstico diferencial es amplio y difícil en muchas ocasiones, y no solo con otras patologías respiratorias obstructivas.

Aaron y cols.⁽⁵⁾ estudiando un grupo de 613 pacientes con diagnóstico clínico de asma, encontraron

que en una tercera parte de ellos (203) podía excluirse el diagnóstico. Al retirar el tratamiento controlador, 181 permanecían asintomáticos al año de seguimiento. Las guías^(1,2) nos proponen, tras constatar unos síntomas clínicos inespecíficos, la realización de una espirometría con test de broncodilatación, que se convierte en un punto crítico a la hora del diagnóstico. Por ello, es importante recordar que se deben de cumplir unas normas y estándares de calidad para su realización, contando con un personal formado de manera adecuada⁽⁶⁾. La mayoría de los pacientes asmáticos acceden al sistema sanitario a través de la Atención Primaria donde los recursos son limitados y mejorables en bastantes aspectos, especialmente en la espirometría⁽⁷⁾.

En este punto, también puede cuestionarse que realmente se trate de un asma grave por precisar escalones de tratamiento 5 o 6 de la GEMA⁽¹⁾ porque el nivel de conocimiento y seguimiento de las guías dista mucho de ser el adecuado tanto en Atención Primaria como en Neumología⁽⁸⁾. Plaza y cols. analizaron el conocimiento y seguimiento de las recomendaciones GEMA que tenían 1.066 profesionales relacionados con la atención al paciente asmático. Además, el trabajo exploraba el manejo de la enfermedad, encontrando que solo el 31% de los neumólogos y el 28% de los médicos de Atención Primaria demostraron que sabían modificarlo correctamente.

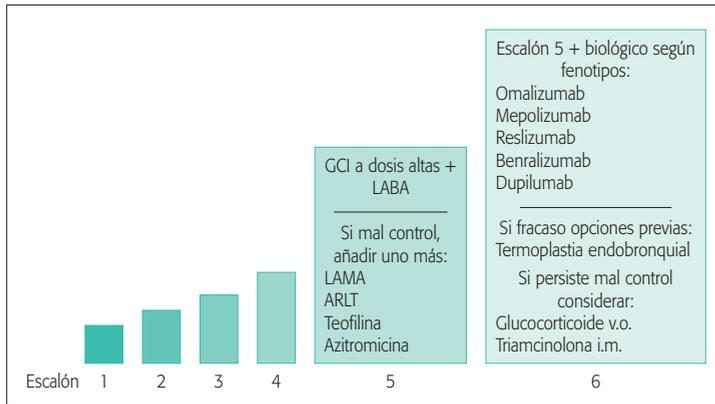


Figura 2. Tratamiento farmacológico del asma grave. Corresponde a los escalones 5 y 6 de GEMA. Plaza V, et al. Guía española para el manejo del asma (GEMA) versión 5.1. Aspectos destacados y controversias. Arch Bronconeumol. 2022; 58: 150-8.

La determinación del control es clave en estos pacientes. Debe de ser objetivado y no estimado, puesto que se cometen errores, lo que conlleva por lo general a una supraestimación de este y, por tanto, a utilizar un tratamiento por debajo del escalón correspondiente. Este aspecto ha sido objeto de diferentes trabajos. Vennera y cols.⁽⁹⁾ revisaron una serie de 343 pacientes con asma persistente grave según criterios de la GEMA, en la que solo un 10,2% cumplía los criterios de control tal y como estipula la guía. Sin embargo, el 42,3% de los pacientes pensaba que su situación se encontraba bajo control y, lo que puede tener mayor trascendencia clínica, el 25,1% de los médicos estimaba que su paciente estaba controlado, por lo que se supone que no realizaría ninguna acción terapéutica en la visita o, en todo caso, revisaría el tratamiento a la baja con el consiguiente riesgo que esta situación conllevaría.

En este apartado de diagnóstico podemos resumir que debe de ser confirmado con función pulmonar en los términos que indican las guías, o buscar un diagnóstico alternativo que explique los síntomas que refiere el paciente. Además, el criterio control de la enfermedad es clave en estos pacientes y debe de ser medido de manera objetiva.

Paso 2. Optimizar el tratamiento

El paciente con asma grave debe de tener tratamiento de escalones 5 o 6 de GEMA⁽¹⁾ o 5 de GINA⁽²⁾ (Fig. 2), fundamentalmente, glucocorticoides inhalados a dosis alta (Tabla 1) y un agonista β_2 inhalado \pm un tercer controlador, preferentemente un anticolinérgico de acción prolongada, aunque la GEMA considera también como alternativas un antagonista de los receptores de los leucotrienos, teofilina retardada

TABLA 1. Dosis de glucocorticoides inhalados que la GEMA considera altas.

Corticoide	Dosis alta ($\mu\text{g}/\text{día}$)
Budesonida	801-1.600
Beclometasona dipropionato	1.001-2.000
Beclometasona extrafina	> 400
Ciclesonida	321-1.280
Fluticasona propionato	501-1.000
Fluticasona furoato	184
Mometasona furoato	401-800

Plaza V, et al. Guía española para el manejo del asma (GEMA) versión 5.1. Aspectos destacados y controversias. Arch Bronconeumol. 2022; 58: 150-8

o azitromicina (esta última, en caso de un asma de patrón inflamatorio no T2)⁽¹⁾. La adición de un anticolinérgico de acción prolongada está indicada en el caso de presentar un patrón obstructivo posbroncodilatador, que es donde han demostrado eficacia al mejorar la función y evitar exacerbaciones. Actualmente, tienen esta indicación tiotropio (como inhalador añadido al tratamiento habitual)⁽¹⁰⁾ o glicopirronio (en inhalador único junto con beclometasona y formoterol)⁽¹¹⁾.

Además, no solo debe de comprobarse que el tratamiento se ajusta al nivel de gravedad, sino que deben de investigarse una serie de puntos que inciden en el mal control de la enfermedad (Fig. 1) y que pueden incrementar el nivel de gravedad sin que realmente haya un incremento en la intensidad de los fenómenos fisiopatológicos. Corregir estos factores es importante porque pueden hacer variar el nivel de gravedad.

Adhesión terapéutica

Una de las principales causas de la pérdida de control del asma es la baja adhesión terapéutica. La proporción de pacientes que la presentan es variable y puede depender de diferentes factores. Por ello, se recomienda en estos pacientes que se haga una evaluación objetiva de la adhesión. En este sentido, el test de adhesión a los inhaladores (TAI) es una herramienta específicamente diseñada para valorar la adhesión a la terapia inhalada tanto en asma como en EPOC⁽¹²⁾. En la serie de 500 asmáticos que se publicó para su validación, solo el 28% de los pacientes tuvo un buen cumplimiento⁽¹³⁾. Los factores que influyen en que el paciente no tome la medicación tal y como se le ha indicado son múltiples y pueden estar relacionados con el tipo de incumplimiento, por lo que detectarlo puede ser crítico. El TAI no solo es capaz de indicar la mala adhesión, sino que la versión de 12 ítems aporta información sobre el tipo de incumplimiento, por lo que puede ayudar a diseñar la estrategia educativa que la corrija. Sin embargo, el TAI debería ser complementado revisando el registro electrónico de retirada de fármacos en los casos de máxima puntuación. En un porcentaje alto, el cumplimiento por el test es bueno, pero no se ve corroborado por una buena retirada de fármaco⁽¹⁴⁾.

Otros factores asociados a una adhesión baja, y que muchas veces no son considerados, pueden ser no tener en cuenta las preferencias del paciente a la hora de prescribir el tipo de inhalador⁽¹⁵⁾, la satisfacción con su dispositivo, o el temor que suelen mostrar los pacientes al uso de los glucocorticoides inhalados y que los médicos no solemos considerar⁽¹⁶⁾.

Manejo de los inhaladores

En el asma, realizar mal la terapia inhalada es equivalente a no hacer tratamiento y solo la educación del paciente es capaz de resolverlo. Pero, dado el desconocimiento de los propios médicos sobre la maniobra correcta en cada tipo de dispositivo específico⁽¹⁵⁾, deberían de desarrollarse estrategias educativas específicamente dirigidas en este sentido y hay datos que indican su resultado positivo⁽¹⁷⁾.

Medidas de control ambiental

No debe de olvidarse que existen una serie de medidas no farmacológicas que en caso de no ser consideradas contribuyen de forma muy negativa al

control de la enfermedad. Entre las principales, debe de considerarse siempre:

Tabaquismo

El tabaco provoca un agravamiento de los síntomas de asma, así como una peor respuesta al tratamiento con glucocorticoides inhalados⁽¹⁸⁾, lo que obliga a utilizar medicación de escalones superiores. Por ello, debe de procurarse lograr el abandono del tabaco en todos los pacientes con asma, preguntando de forma sistemática y haciendo constar en la historia clínica la exposición activa o pasiva al humo del tabaco.

Medicamentos

Determinados medicamentos, como los antiinflamatorios no esteroideos, pueden causar un ataque de asma, más si coexiste una poliposis nasosinusal⁽¹⁹⁾. También debe de investigarse de manera sistemática el uso de otros fármacos que se sabe pueden actuar como desencadenantes de los síntomas como los antibióticos y betabloqueantes no selectivos administrados por cualquier vía, incluso tópica⁽¹⁾.

Alérgenos

Si se conoce que el paciente tiene una sensibilización, deben de recomendarse medidas tendentes a minimizar la exposición, tanto en el exterior (habitualmente pólenes), como en el interior (animales domésticos, cucarachas, ácaros, etc.)⁽¹⁾. En este apartado, merecen una mención especial los desencadenantes del medio laboral que pueden originar un asma ocupacional⁽²⁰⁾.

Contaminación atmosférica

La exposición del asmático a contaminación atmosférica se asocia con un aumento de las exacerbaciones, provoca un descenso del control que se manifiesta por aumento de los síntomas y mayor necesidad de medicación de rescate⁽²¹⁾.

Comorbilidades

Los principales documentos sobre el manejo del asma grave^(3,4) indican que es prioritario identificar la existencia de cualquier condición clínica capaz de agravar los síntomas o desencadenar ataques de asma, situando a las comorbilidades no diagnosticadas, o no tratadas, como una de las principales causas de mal control de la enfermedad.

TABLA 2. Características de los patrones inflamatorios y fenotipos del asma grave.

Fenotipos	Características clínicas	Biomarcadores	Tratamiento
Alérgica (T2)	Síntomas alérgicos + sensibilización a alérgeno (<i>prick test</i> y/o IgE específica)	IgE específica Citoquinas Th2 Periostina Eosinófilos y neutrófilos en esputo	Glucocorticoides Omalizumab Anti-IL-5/anti-IL-5R α (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) Dupilumab
Eosinofílica (T2)	Rinosinusitis crónica/poliposis nasal EREA corticodependiente o insensible a glucocorticoides	Eosinófilos en sangre y esputo IL-5 Cisteinil-leucotrienos	ARLT Anti-IL-5/anti-IL-5-R α (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) Dupilumab
No T2	Menor FEV ₁ Mayor atrapamiento Antecedente de tabaquismo	Neutrófilos o paucigranulocítica en esputo Activación TH17 IL-8	Azitromicina

IgE: inmunoglobulina E; EREA: enfermedad exacerbada por ácido acetilsalicílico; ARLT: antagonista de los receptores de los leucotrienos; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo. Basado en Plaza V, et al. Guía española para el manejo del asma (GEMA) versión 5.1. Aspectos destacados y controversias. Arch Bronconeumol. 2022; 58: 150-8.

Existe múltiples entidades que pueden contribuir a empeorar el control del asma y deben de ser evaluadas de manera sistemática para poder diferenciar lo que es realmente un asma grave de un asma de control difícil porque los síntomas derivan de otra entidad, en este caso, una comorbilidad no detectada o no tratada⁽²²⁾. Las más frecuentes son: rinosinusitis, poliposis nasosinusal, rinoconjuntivitis alérgica, disfunción laríngea inducible, ansiedad, depresión, obesidad, apneas obstructivas durante el sueño, reflujo gastroesofágico, bronquiectasias o aspergilosis broncopulmonar alérgica. Es muy importante evaluar de manera correcta el impacto que tendrá la modificación de estos factores, así como el efecto que tiene sobre una comorbilidad el control de otra. Por ejemplo, corregir la obesidad puede mejorar el reflujo gastroesofágico y las apneas obstructivas durante el sueño.

Paso 3. Establecimiento del fenotipo

Desde la aparición de las terapias biológicas, tiene interés establecer el fenotipo de los pacientes con asma grave porque, en caso de necesidad, puede orientar el tipo de tratamiento necesario, aunque no dispongamos aún de ningún marcador biológico que defina el fenotipo. Por ello, este paso debe de realizarse en todos los pacientes porque puede dar lugar a un tratamiento diferencial con implicaciones pronósticas⁽²³⁾.

Hay dos patrones inflamatorios definidos que dan lugar en la práctica clínica a tres fenotipos: patrón infla-

matorio T2 (definido por la producción de interleucina (IL) 4, IL-5 e IL-13), presente en los fenotipos alérgico y eosinofílico, y patrón inflamatorio no T2, presente en el fenotipo no T2. La tabla 2, basada en la GEMA⁽¹⁾, resume las principales características clínicas y tratamiento de cada uno de estos tres fenotipos.

Asma alérgica

Cursa con un patrón inflamatorio eosinofílico puro o mixto (eosinofilia y neutrofilia) en el esputo. Al tener un patrón inflamatorio T2, puede detectarse periostina elevada en sangre o secreciones bronquiales y fracción de óxido nítrico en aire exhalado (FeNO), además de una IgE elevada⁽²⁴⁾. Para su diagnóstico, es necesaria la demostración de sensibilización a un alérgeno que produzca sintomatología tras su exposición. Supone alrededor del 50% de los pacientes con asma grave.

Asma eosinofílica

Caracterizada por presencia de eosinofilia en esputo y biopsias bronquiales, pese a mantener tratamiento con dosis altas de glucocorticoides. Suele cursar con afectación de vía aérea superior en forma de rinosinusitis y poliposis nasosinusal, desarrollando algunos pacientes enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico (EREA). Pueden presentar IgE y FeNO elevados, estando implicada en su patogenia la IL-5 lo que explica la elevación de los eosinófilos en ausencia del mecanismo alérgico⁽²⁵⁾. Supone alrededor del 25% de los pacientes con asma grave.

Asma no T2

Es de perfil paucigranulocítico, cursando sin eosinofilia en esputo o sangre periférica. Tiene un FeNO bajo y mala respuesta al tratamiento con glucocorticoides. Suele cursar con obstrucción persistente al flujo aéreo y tener antecedente de tabaquismo⁽²⁶⁾. Es frecuente que los pacientes con estas características reciban tratamiento con glucocorticoides sistémicos que suprimen los marcadores de inflamación T2, por lo que se deben de repetir las determinaciones de estos marcadores (eosinófilos en sangre, esputo si estuviera disponible y FeNO) al menos tres veces y a ser posible sin tomar glucocorticoides antes de clasificar a los pacientes como no T2⁽¹⁾. La GINA apunta como factores de posible inflamación T2 en este grupo de pacientes alguno de los hallazgos siguientes mientras se están tomando dosis altas de glucocorticoides inhalados (Tabla 1) o sistémicos:

- Eosinofilia en sangre periférica $\geq 150/\mu\text{l}$ o FeNO ≥ 20 ppb.
- Eosinofilia en esputo $\geq 2\%$.
- Asma claramente inducida por alérgenos.

TRATAMIENTO

Medidas generales

No se diferencian de las que hay que implementar en cualquier paciente con asma. En el paso 2 a la hora del diagnóstico (ver más arriba) ya se han relacionado las principales.

Tratamiento según fenotipo

La figura 3, basada en la referencia 27 resume las opciones de tratamiento disponibles y la recomendación de uso según el fenotipo del paciente⁽²⁸⁾.

Tratamiento del asma T2

En función de la presencia de eosinofilia y sensibilizaciones que además tengan relevancia clínica y siguiendo las indicaciones de la figura 3, se debe de elegir uno de los siguientes anticuerpos monoclonales:

Omalizumab

Anticuerpo monoclonal bloqueante de la IgE. Indicado en el asma grave no controlada alérgica con sensibilización a alérgenos perennes en pacientes mayores de 6 años con valores de IgE entre 30 y 1.500 UI. Se administra por vía subcutánea, variando la dosis y

frecuencia de administración en función del peso del paciente y cifra de IgE total.

Mepolizumab

Bloquea de manera selectiva la IL-5 circulante. Está indicado en pacientes con más de 300 eosinófilos/ μl en sangre periférica en el año previo o más de 150 en el momento de inicio del tratamiento, pero cifras históricas altas. La mayor reducción de exacerbaciones se da en el grupo de más de 500 eosinófilos/ μl . A partir de 12 años, la dosis es de 100 mg subcutáneo cada 4 semanas y 40 mg cada 4 semanas entre 6 y 11 años.

Reslizumab

También es un bloqueante de la IL-5 circulante que muestra beneficio por encima de 400 eosinófilos/ μl . Su eficacia es independiente de la sensibilización alérgica. La indicación es pacientes con asma grave mal controlada de perfil eosinofílico a una dosis de 3 mg/kg cada 4 semanas por vía intravenosa.

Benralizumab

Su mecanismo de acción no es bloquear la IL-5 circulante, sino unirse a la subunidad α del receptor de la IL-5, impidiendo su activación e induciendo la apoptosis de eosinófilos a través de las células NK. Está indicado en pacientes con asma grave no controlada de perfil eosinofílico mayores de 18 años a una dosis de 30 mg cada 4 semanas las tres primeras dosis y luego cada 8 semanas.

Dupilumab

Es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor α de la IL-4, bloqueando tanto la IL-4 como la IL-13. Tiene indicación a partir de 12 años en pacientes con asma grave no controlada y niveles basales de eosinófilos en sangre $\geq 300/\mu\text{l}$ o FeNO ≥ 50 ppb. También el beneficio es relevante en los pacientes que presentan a la vez eosinófilos $\geq 150/\mu\text{l}$ y FeNO ≥ 25 ppb, y pacientes con criterios de no control, con inflamación tipo 2, pero únicamente FeNO elevado ≥ 50 ppb sin elevación de eosinófilos. Para los pacientes que necesitan corticoides orales o presentan dermatitis atópica concomitante moderada o grave, la posología recomendada es de una dosis inicial de 600 mg seguida de dosis de 300 mg por vía subcutánea cada 2 semanas. En el resto de los casos, la dosis habitual incluye 400 mg iniciales, seguidos de una

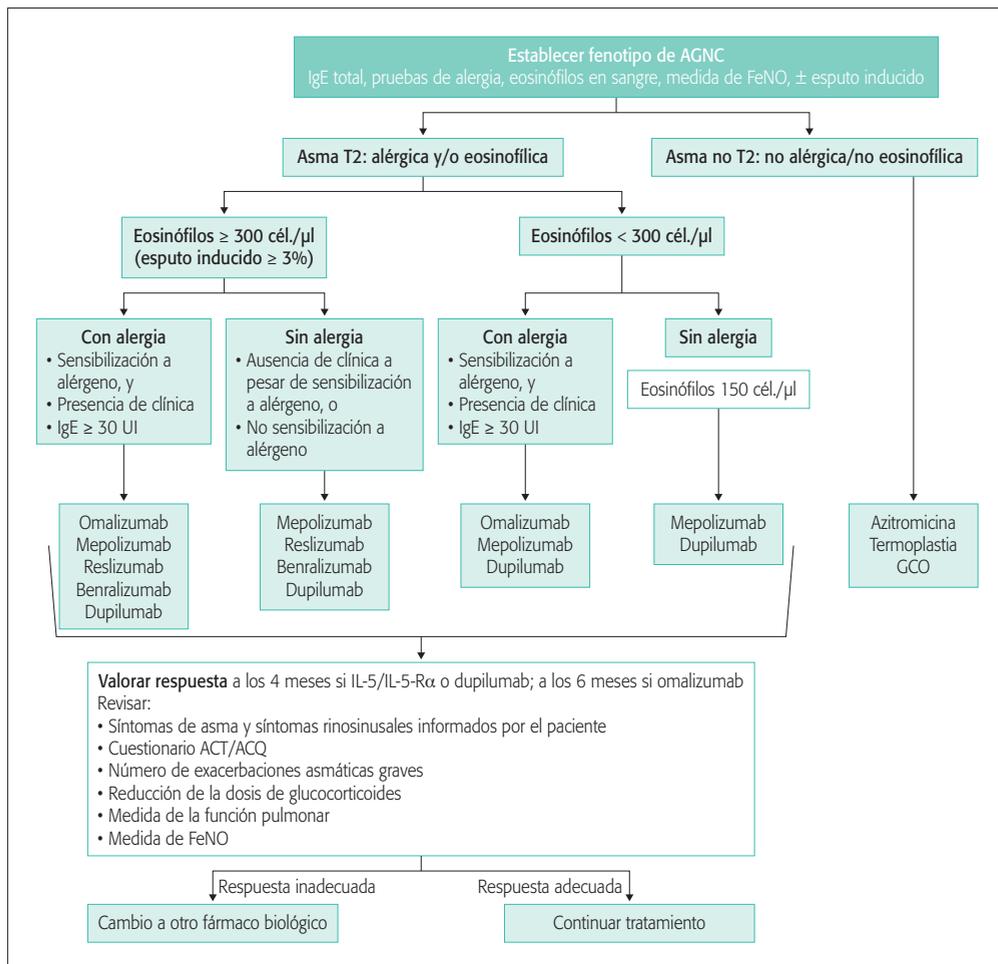


Figura 3. Opciones de tratamiento biológico disponibles y recomendaciones de uso por fenotipo. Basado en Plaza V, et al. Guía española para el manejo del asma (GEMA) versión 5.1. Aspectos destacados y controversias. Arch Bronconeumol. 2022; 58: 150-8 y Álvarez-Gutiérrez FJ, et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2020. Open Respir Arch. 2020; 2: 158-74.

dosis subcutánea de mantenimiento de 200 mg cada dos semanas.

Tratamiento del asma no T2

En el momento actual, no hay para estos pacientes ninguna terapia biológica disponible, pudiendo considerarse alguna de las siguientes alternativas que indican las guías^(1,2).

Azitromicina

Por su efecto inmunomodulador se ha empleado en el asma demostrando, independientemente del fenotipo inflamatorio, una reducción de exacerbacio-

nes y mejora en la calidad de vida cuando se utiliza a dosis de 500 mg tres veces en semana durante 48 semanas⁽²⁹⁾. La GEMA⁽¹⁾ la recomienda en pacientes con asma grave no controlada a pesar de mantener triple terapia inhalada, en especial si presentan exacerbaciones frecuentes.

Termoplastia bronquial

Es una opción terapéutica en pacientes con asma grave no controlada no subsidiarios de tratamiento biológico, o en los que hayan fracasado, siempre y cuando no haya contraindicaciones para la técnica⁽¹⁾. Los resultados muestran una mejoría significativa de

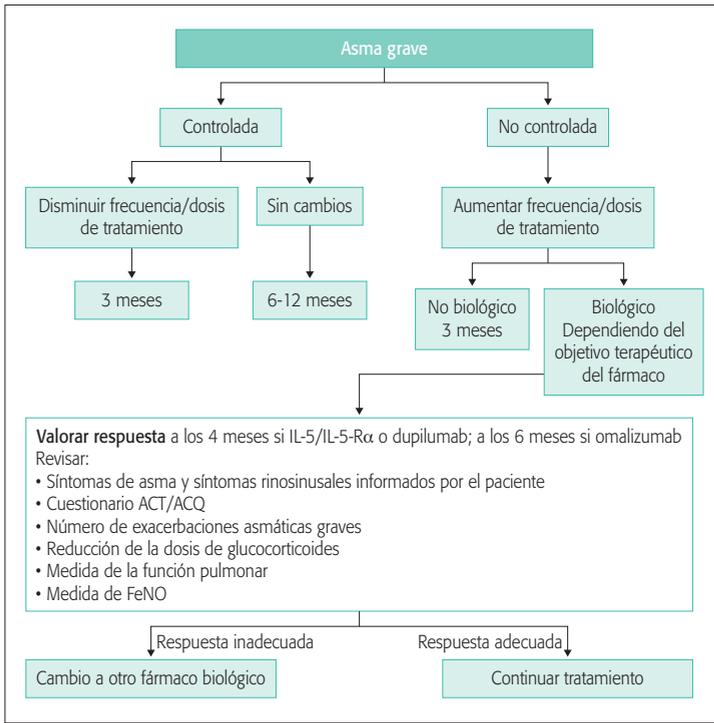


Figura 4. Intervalos de revisión sugeridos para los pacientes con asma grave en función del estado de control, acciones terapéuticas y biológico empleado. (Basado en Álvarez-Gutiérrez FJ, et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2020. *Open Respir Arch.* 2020; 2: 158-74).

la calidad de vida, del control y reducción de exacerbaciones que se mantienen a los cinco años del procedimiento⁽³⁰⁾.

Glucocorticoides sistémicos

Constituyen el último recurso terapéutico para pacientes que no alcanzan el control con otras opciones terapéuticas⁽¹⁾. Deben de prescribirse a la mínima dosis eficaz durante el menor tiempo posible y vigilar la aparición de efectos secundarios, considerando siempre la prevención de estos.

SEGUIMIENTO DEL PACIENTE EN TRATAMIENTO CON BIOLÓGICOS

Por su condición de cronicidad, el seguimiento del asmático viene recogido en todas las guías de tratamiento^(1,2). Este hecho cobra mayor importancia cuando se trata de un paciente con tratamiento biológico, en el que ya por el nivel de gravedad estamos obligados a un control más estrecho. Estos pacientes generan la mayor parte del gasto sanitario por asma, no solo por el coste de esta medicación, sino porque también tienen un mayor uso de los recursos del sis-

tema. Sin embargo, no hay una pauta validada de tiempos de revisión.

La GEMA indica plazos de revisión variables en función del grado de gravedad del paciente⁽¹⁾, lógicamente más frecuentes cuanto mayor es esta.

La actualización de 2020 del documento de consenso de asma grave en adultos⁽²⁷⁾ revisa este aspecto indicando una serie de objetivos:

- Conocer la situación actual y compararla con las previas para determinar si hay mejoría, empeoramiento o estabilidad.
- Prever la aparición de problemas.
- Realizar un control clínico de los síntomas.
- Evitar exacerbaciones.
- Evaluar las comorbilidades conocidas y descartar la aparición de nuevas.
- Valorar la respuesta al tratamiento, nivel de adhesión y manejo de dispositivos.
- Establecer un pronóstico.
- Planificar la atención terapéutica futura.

Dentro de la planificación que se indica en el último punto, aconseja que las decisiones, incluidos los tiempos de intervalo de las revisiones, se individualicen

en función de una serie de indicadores de la situación del paciente, del cumplimiento terapéutico, del pronóstico y de la planificación del ajuste terapéutico. En el caso concreto de los anticuerpos monoclonales, se proponen 4 meses para la primera valoración a la respuesta clínica, funcional e inflamatoria. Posteriormente, dependiendo del objetivo a valorar, los tiempos varían. Para síntomas y función pulmonar, se asume que deben de ser evidentes a los 3 meses, debiendo de alargarse hasta los 12 meses para comprobar la reducción de exacerbaciones⁽²⁷⁾. Hasta el momento actual, no existe una herramienta que esté validada para juzgar la respuesta, aunque existen propuestas en vías de validación⁽²⁷⁾.

La figura 4, basada en la referencia 27 trata de resumir los distintos intervalos de revisión en función de la situación del paciente y el tratamiento biológico empleado.

BIBLIOGRAFÍA

- Plaza V, Alobid I, Álvarez C, Blanco M, Ferreira J, García G, et al. Guía española para el manejo del asma (GEMA) versión 5.1. Aspectos destacados y controversias. Arch Bronconeumol. 2022; 58: 150-8.
- Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021. Executive Summary and Rationale for Key Changes Arch Bronconeumol. 2022; 58: 35-51.
- Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C, Perpiñá Tordera M, Picado Valles C, Martínez Moragón E, et al. Normativa sobre asma grave no controlada. Arch Bronconeumol. 2015; 51: 235-46.
- Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al. Management of severe asthma: A European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. Eur Respir J. 2020; 55(1): 1900588.
- Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, Ainslie M, Gupta S, Lemièrre C, et al. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. J Am Med Assoc. 2017; 317: 269-79.
- García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, del Campo F, Galdiz JB, et al. Espirometría. Arch Bronconeumol. 2013; 49: 388-401.
- Molina París J, Mascarós Balaguer E, Ocaña Rodríguez D, Simonet Aineto P, Campo Sien C. Healthcare resources for asthma management at primary care level: Asthma-barometer Project. Aten Primaria. 2020; 52: 258-66.
- Plaza V, Bolívar I, Giner J, Llauger MA, López-Viña A, Quintano JA, et al. Opinión, conocimientos y grado de seguimiento referidos por los profesionales sanitarios españoles de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). Proyecto GEMA-TEST. Arch Bronconeumol. 2008; 44: 245-51.
- Vennera MC, Picado C, Herráez L, Galera J, Casafont J. Factores asociados con el asma grave no controlada y con la percepción del control por parte de médicos y pacientes. Arch Bronconeumol. 2014; 50: 384391.
- Kerstjens HM, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. N Engl J Med. 2012; 367: 1198-207.
- Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. Lancet. 2019; 394(10210): 1737-49.
- Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Cosío BG, Entrenas LM, Pérez de Llano L, et al. Validation of the 'Test of the Adherence to Inhalers' (TAI) for asthma and COPD patients. J Aerosol Med Pulm Med Drug. 2016; 29: 142-52.
- Plaza V, López-Viña A, Entrenas LM, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Pérez-Llano L, et al. Differences in Adherence and Non-Adherence Behaviour Patterns to Inhaler Devices Between COPD and Asthma Patients. COPD J Chronic Obstr Pulm Dis. 2016; 13: 547-54.
- Entrenas Castillo M, Ramos Álvarez P, Bohórquez Ríos J, Entrenas Costa LM. The Test of Adherence to Inhalers (TAI) overestimates adherence to asthma's medication. Eur Respir J. 2019; 54(Suppl 63): PA2603.
- Plaza V, Sanchis J, Roura P, Molina J, Calle M, Quirce S, et al. Physicians' knowledge of inhaler devices and inhalation techniques remains poor in Spain. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2012; 25: 16-22.
- Boulet L. Perception of the Role and Potential Side Effects of Inhaled Corticosteroids Among Asthmatic Patients. Chest. 1998; 113: 587-92.
- Moscoco Jara A, Entrenas Costa LM, Pélula de Torres LA, Aguado Taberné C. Conocimientos sobre la correcta utilización de inhaladores por parte de los médicos residentes de atención primaria e impacto de una intervención formativa. Educ Med. 2018; 19: 142-6.
- Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175: 783-90.
- Luskin K, Thakrar H, White A. Nasal Polyposis and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. Immunol Allergy Clin North Am. 2020; 40: 329-43.
- Entrenas Costa LM. Asma Ocupacional. Rev Esp Patol Torac. 2011; 23: 6-15.
- Tiotiu AI, Novakova P, Nedeva D, Chong-Neto HJ, Novakova S, Steiropoulos P, et al. Impact of air pollution on asthma outcomes [Internet]. Int J Environ Res Public Health. 2020; 17: 1-29.
- Porsbjerg C, Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management. Respirology. 2017; 22: 651-61.

23. Ilmarinen P, Tuomisto LE, Niemelä O, Tommola M, Haanpää J, Kankaanranta H. Cluster Analysis on Longitudinal Data of Patients with Adult-Onset Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5: 967-78.
24. Buhl R, Humbert M, Bjermer L, Chanez P, Heaney LG, Pavord I, et al. Severe eosinophilic asthma: A roadmap to consensus. *Eur Respir J*. 2017; 49: 1700634.
25. Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the Spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med*. 2013; 19: 977-9.
26. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J*. 2015; 46:1308-21.
27. Álvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Plaza V, Cisneros C, García-Rivero JL, Padilla A, et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2020. *Open Respir Arch*. 2020; 2: 158-74.
28. Wang E, Wechsler ME. A Rational Approach to Compare and Select Biologic Therapeutics in Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022; 27: S1081-206.
29. 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*. 2017; 390(10095): 659-68.
30. Torrego A, Solà I, Munoz AM, Roqué i Figuls M, Yepes-Nuñez JJ, Alonso-Coello P, et al. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 3: CD009910.