



GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Autor/a:

Director/es:

Santander,

2024

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1. DEFINICIÓN DE ASMA	3
1.2. DIAGNÓSTICO DE ASMA	3
1.3. TRATAMIENTO DEL ASMA.....	6
1.4. ASMA GRAVE NO CONTROLADA	7
2. HIPÓTESIS	13
3. OBJETIVOS	13
4. METODOLOGÍA	14
5. RESULTADOS.....	14
6. DISCUSIÓN	19
7. CONCLUSIONES	22
8. ASPECTOS ÉTICOS.....	22
9. AGRADECIMIENTOS	23
10. BIBLIOGRAFÍA	24
ANEXO I	28
ANEXO II.....	29

RESUMEN

El asma grave es aquel que para conseguir el control necesita múltiples fármacos inhalados y sistémicos y en ocasiones, asociar anticuerpos monoclonales, los llamados fármacos biológicos. En estos casos de asma grave no controlada el abordaje multidisciplinar tanto para el fenotipado del asma como para el tratamiento de las comorbilidades ayuda a optimizar recursos y conseguir el control de la enfermedad. Se realiza un estudio observacional retrospectivo de pacientes con asma grave no controlado evaluados por el Comité de Asma Grave del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, a los que se les prescribió tratamiento con un fármaco biológico. El objetivo de este estudio es evaluar la tasa de fracaso al tratamiento biológico pautado tras la revisión de un comité multidisciplinar respecto a la prescrita de forma individual. Como objetivos secundarios, describir el fenotipo más frecuente de asma y los tratamientos más utilizados. Los resultados del estudio muestran una tasa de fracaso al año de inicio del mismo del 10%, menor que la tasa de fallo publicada en los estudios en la vida real y mayor prevalencia de asma grave T2 eosinofílico. Estos datos, demuestran la importancia de las unidades multidisciplinarias a la hora de evaluar y fenotipar a los pacientes con asma grave y su contribución en la mejoría del control del asma.

Palabras clave: asma grave, fármacos biológicos, exacerbación, tasa de fracaso.

ABSTRACT

Severe asthma is defined as asthma that requires multiple inhaled and systemic medications to achieve control, and sometimes the addition of monoclonal antibodies, known as biological drugs. In cases of uncontrolled severe asthma, a multidisciplinary approach for both asthma phenotyping and treatment of comorbidities helps to optimize resources and achieve disease control. A retrospective observational study was conducted on patients with uncontrolled severe asthma evaluated by the Severe Asthma Committee of the Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, that were prescribed treatment with one of these biological drugs. The main aim of this study is to evaluate the failure rate of the prescribed biological treatment after review by a multidisciplinary committee compared to those prescribed individually. Secondary objectives include describing the most common asthma phenotype and the most frequently treatments used. Our study shows a failure rate of 10% one year after initiated treatment, which is lower than the failure rate reported in real-world studies, and a higher prevalence of T2 eosinophilic severe asthma. These data demonstrate the importance of multidisciplinary units in evaluating and phenotyping patients with severe asthma and their contribution to improving asthma control.

Key words: severe asthma, biological drugs, exacerbation, failure rate.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN DE ASMA

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias donde intervienen diferentes células y mediadores de la inflamación. Están involucrados factores genéticos y se caracteriza por una hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo que precisa control y prevención del riesgo futuro (1).

Su prevalencia oscila entre el 2 y el 11,9% en el mundo (2), variando en España entre el 4,7 % y el 1% aproximadamente (3). Se observa un aumento de prevalencia, sobre todo en personas de mediana edad y en mujeres, ligeramente superior en el ámbito rural, siendo en adolescentes alrededor del 13,4% (4).

Se pueden definir ciertos factores de riesgo para padecer asma, que los podemos clasificar en factores del huésped como atopia (5), obesidad o rinitis, factores perinatales como, la edad de la madre, el consumo de tabaco durante la gestación (6) o la dieta del lactante, y factores ambientales, como aeroalérgenos, contaminación ambiental y el hábito tabáquico (7) entre otros.

Podemos definir factores desencadenantes de exacerbaciones asmáticas como las infecciones respiratorias, especialmente las de origen vírico (8), la exposición a alérgenos como los ácaros del polvo, sistémicos como ciertos alimentos, o factores desencadenantes laborales, como las maderas, metales u otros (1).

Es una patología que afecta a toda la vía respiratoria y que se caracteriza por una inflamación crónica, fundamentalmente tipo 2, aunque no todos los pacientes presentan biomarcadores de este tipo de activación. Esta activación inflamatoria se inicia con la respuesta al daño epitelial de determinados agentes (alérgenos, tabaco, infecciones virales o bacterianas, polución, etc) que activan alarminas como la TSLP, IL-33 o IL-25 necesarias para activar el sistema inmunitario tanto innato como adaptativo tipo 2 (9).

Estas alarminas activan la liberación de otras interleucinas: IL-4, IL-5 e IL-13. Toda esta afectación va a acabar dañando al epitelio, a la musculatura lisa bronquial y a células endoteliales, provocando una inflamación de la mucosa respiratoria crónica y con ello un fenómeno de remodelación de las vías respiratorias, que conduce al estrechamiento de la vía aérea, la hipersecreción bronquial y la hiperreactividad, causantes de la mayoría de los síntomas (1,9,10).

1.2. DIAGNÓSTICO DE ASMA

El diagnóstico de la enfermedad (*Figura 1*), se debe llevar a cabo ante síntomas y signos de sospecha, siendo los más característicos las sibilancias, la disnea, la tos y la opresión torácica (8). Estos síntomas “guía” son variables, con predominio nocturno ante diferentes desencadenantes, y suelen ser complementarios a una anamnesis centrada en el inicio de los síntomas, la presencia de rinosinusitis, rinitis o dermatitis y una historia familiar de asma o atopia.

Es preciso realizar un diagnóstico diferencial sobre todo con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, atendiendo a su edad de inicio, el tabaquismo, la presencia de atopia, los antecedentes familiares, la variabilidad de los síntomas, la reversibilidad de la obstrucción bronquial y la respuesta a glucocorticoides (11).

El diagnóstico de asma se establecería cuando en un paciente con síntomas de sospecha, en una prueba de función pulmonar demuestra una alteración compatible (1).

El “gold estándar” es la espirometría, valorando entre otros, el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad vital forzada (FVC).

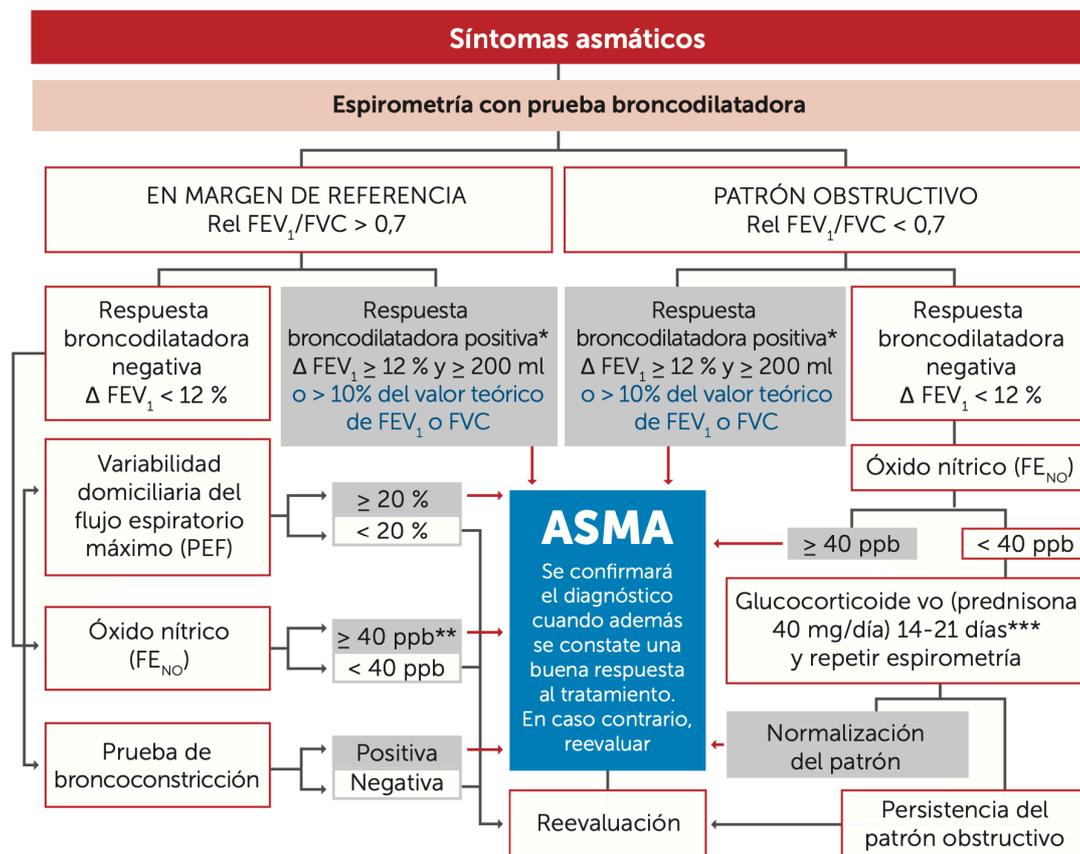


Figura 1. Algoritmo diagnóstico del asma. (1)

Otra parte fundamental del diagnóstico del asma es un estudio alérgico para diferenciar entre asma alérgica o asma no alérgica. Determinamos la existencia de sensibilización a aeroalérgenos, que desarrollen el fenotipo de asma alérgica o que produzcan exacerbaciones, mediante la punción intraepidérmica o prick test (12). También es fundamental conocer la IgE específica sérica frente a los alérgenos positivos del prick test, o incluso la prueba de provocación bronquial específica (12).

Teniendo en cuenta la gravedad del asma, su intensidad y la respuesta al tratamiento se podría clasificar en 4 categorías: intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave, siendo la más prevalente el asma intermitente o persistente leve (13).

También se puede dividir en función del grado de control en: asma bien controlada, asma parcialmente controlada y asma mal controlada; como refiere la *Figura 2*.

	Bien controlada (Todos los siguientes)	Parcialmente controlada (Cualquier medida en cualquier semana)	Mal controlada
Síntomas diurnos	Ninguno o ≤ 2 días al mes	> 2 días al mes	Si ≥ 3 características de asma parcialmente controlada
Limitación de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos/ despertares	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad medicación de alivio (rescate) (agonista β_2 adrenérgico de acción corta)	Ninguna o ≤ 2 días al mes	> 2 días al mes	
Función pulmonar			
FEV ₁	≥ 80 % del valor teórico o z-score (-1,64)	< 80 % del valor teórico z-score (-1,64)	
PEF	≥ 80 % del mejor valor personal	< 80 % del mejor valor personal	
Exacerbaciones	Ninguna	≥ 1 /año	≥ 1 en cualquier semana

Figura 2. Clasificación del control del asma en el adulto. (1,13,14)

El asma mal controlada es aquel donde hay 1 o más exacerbaciones en cualquier semana, o 3 o más características entre: más de dos días al mes tener síntomas diurnos, tener limitación de actividades, tener síntomas nocturnos o de madrugada, necesitar medicación de rescate, o tener $<$ del 80% de FEV1 o FVC (1).

Con el objetivo de reducir la gravedad del asma se debe establecer un control del momento actual y un control del riesgo a largo plazo incluyendo ausencia de exacerbaciones, falta de necesidad de usar glucocorticoides y no visitar los servicios de Urgencias entre otros (1). Para controlarlo es fundamental la revisión médica periódica durante el seguimiento, donde se utilizarán cuestionarios para la evaluación del control actual como el Test de Control del Asma (ACT) (15), el Cuestionario de Control del Asma (ACQ) o su versión española (16), o el Asthma Impairment and Risk Questionnaire (AIRQ) (16), que no se deben usar como única herramienta.

En algunos casos tras el uso de los fármacos biológicos se podría conseguir la remisión del asma cuando no existe enfermedad, que puede ser clínica o completa (17).

1.3. TRATAMIENTO DEL ASMA

Para intentar mantener el control, prevenir exacerbaciones y mejorar la calidad de vida vamos a utilizar una pauta de tratamiento intentando ajustar e individualizar al máximo para nuestro paciente, apoyado en una buena educación para el asma y un buen control ambiental (18).

Será un tratamiento escalonado, que irá incrementándose o reduciendo en función del grado de control y la acción terapéutica de los fármacos. Por ejemplo, si durante 3 meses el asma ha sido controlada, podemos intentar reducir las dosis de manera progresiva para intentar determinar las necesidades terapéuticas mínimas (19).

Entre los fármacos disponibles, podemos dividirlos en fármacos de mantenimiento o fármacos de alivio (1).

Los fármacos de alivio son aquellos que se utilizan en función de las necesidades del paciente para tratar o prevenir la broncoconstricción, como son los agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta inhalados (SABA), como el salbutamol, y los anticolinérgicos de acción corta inhalados (bromuro de ipratropio) (1,18).

Los fármacos de mantenimiento son los que se administraran de forma continua durante largos periodos de tiempo, como son los glucocorticoides inhalados o sistémicos, antagonistas de los receptores de los leucotrienos, agonistas β_2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA), tiotropio y los anticuerpos monoclonales (1,18).

Estos fármacos los podemos dividir en seis escalones terapéuticos (Figura 3).

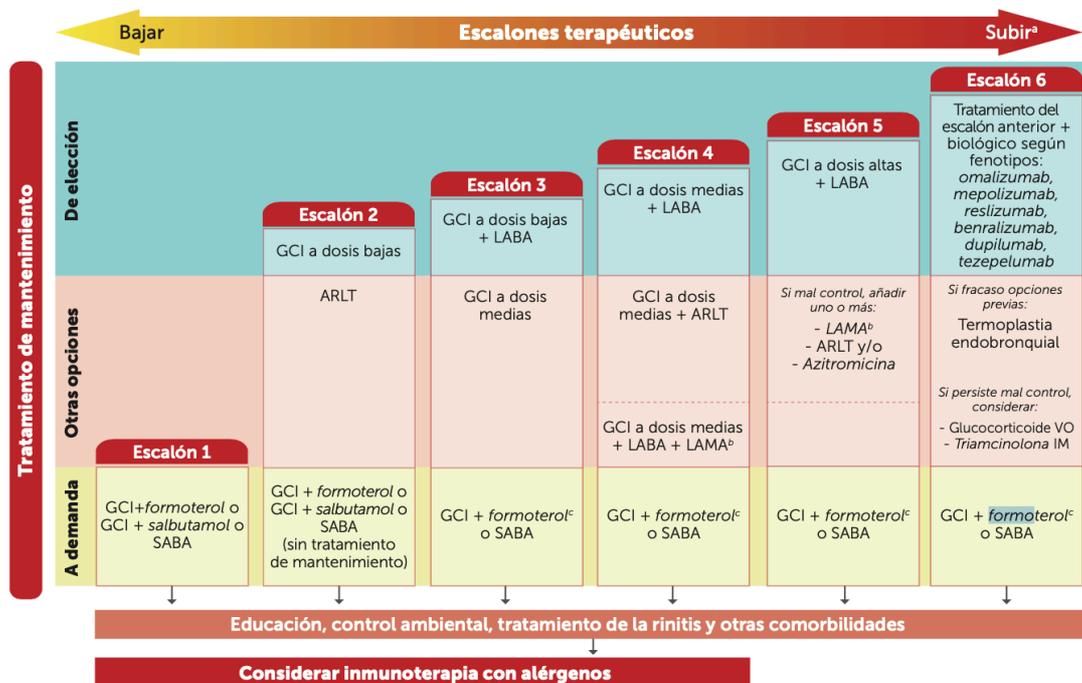


Figura 3. Escalones terapéuticos del tratamiento de mantenimiento del asma del adulto. (1)

La mayoría de los fármacos utilizados en el asma se aconseja que sea por vía inhalatoria, ya que de esta manera tiene una acción más localizada en nuestro órgano diana, el pulmón, permitiendo que la concentración del fármaco sea superior y de acción más rápida que si utilizásemos la vía oral, reduciendo a su vez los efectos secundarios sistémicos que tendría la vía oral en estos fármacos (20). Pero también tienen un inconveniente muy importante, la dificultad de una correcta técnica de inhalación.

Otro de los pilares fundamentales del tratamiento del asma, es la deshabituación tabáquica y un buen control ambiental. El tabaco actúa perjudicialmente en los pacientes con asma, ya que presentan síntomas más graves, peores respuestas al tratamiento, incluso en los casos más leves, y un mayor deterioro de la capacidad pulmonar (21). Además, la exposición pasiva al humo del tabaco y al humo de los cigarrillos electrónicos, no está exenta de riesgos, en estos pacientes empeora el curso de su asma y los predispone a un aumento de exacerbaciones, unido a la predisposición de padecer asma en la infancia como consecuencia de la inhalación pasiva de estos humos (6).

Evitar otras sustancias, como el ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES), puede reducir el riesgo de exacerbaciones en pacientes con asma que cursan con poliposis nasal (1).

En los pacientes con asma alérgica, hay que tener en cuenta ciertas recomendaciones más concretas. Lo más importante es reducir, o eliminar si es posible, la exposición al alérgeno, cambiando de puesto de trabajo, en caso de asma laboral, o retirar los animales del domicilio, en pacientes con asma alérgico a los epitelios (22,23).

La inmunoterapia con alérgenos por vía subcutánea es una opción disponible eficaz para los pacientes con asma alérgica que se encuentre controlada con niveles bajos o medios de tratamiento, pero no está exenta de reacciones adversas, por lo que se está estudiando alternativas más seguras como la inmunoterapia sublingual, capaz de reducir los síntomas (24).

Otro pilar fundamental, es la educación del paciente respecto al asma, ya que es capaz de reducir el riesgo de exacerbaciones, mejorar la calidad de vida y fomentar el autocontrol del paciente, sabiendo reconocer los síntomas de la enfermedad, mejorar el uso de los inhaladores, e intentar evitar los desencadenantes de crisis (18). Además, esta educación mejoraría la adherencia terapéutica, que en caso de asma no supera el 50% (1), disminuyendo la morbimortalidad.

1.4. ASMA GRAVE NO CONTROLADA

El asma grave es aquel que necesita múltiples fármacos y altas dosis, fundamentalmente de corticoides inhalados y sistémicos, para su control. En estos casos se puede llegar a alcanzar el control, pero no siempre es así (1,25). Se habla de asma grave no controlada y en muchas ocasiones necesita un abordaje especializado y multidisciplinar (26).

Definiríamos a los pacientes con asma grave no controlada en aquellos en los que a pesar de recibir tratamiento con un corticoide inhalado a dosis altas y LABA, junto con LAMA, persiste mal controlada.

Este control lo evaluaremos mediante variables como los cuestionarios, ACT (Test de Control del Asma) menor de 20, haber padecido más de dos exacerbaciones graves en el año previo, 1 o más hospitalizaciones o una limitación del flujo aéreo usando el tratamiento adecuado (1).

En estos pacientes es de especial importancia, identificar factores externos que puedan desencadenar el mal control del asma, como una adherencia terapéutica insuficiente y una mala técnica inhalatoria, constatado en hasta un 50-70% de los pacientes (25), o comorbilidades y desencadenantes como enfermedades nasosinusales, enfermedad por reflujo gastroesofágico, o el uso de otros fármacos.

Los pacientes con asma grave no controlada son candidatos a tratamientos de reciente aparición con dianas terapéuticas muy precisas. Son los llamados fármacos biológicos y dado que sus dianas son muy precisas, es necesario fenotipar bien a los pacientes con asma, haciéndoles candidatos a un tipo de fármacos u otros, en función del mecanismo subyacente que esté provocando su asma, para tener los mejores resultados.

Se han definido dos tipos de fenotipos, como representa la *Figura 4*, el fenotipo T2, cuya fisiopatología representa la *Figura 5*, que incluye el asma alérgica y el asma eosinofílica, y el no T2, que se considera un diagnóstico de exclusión en aquellos pacientes que no tienen biomarcadores tipo 2 elevados.

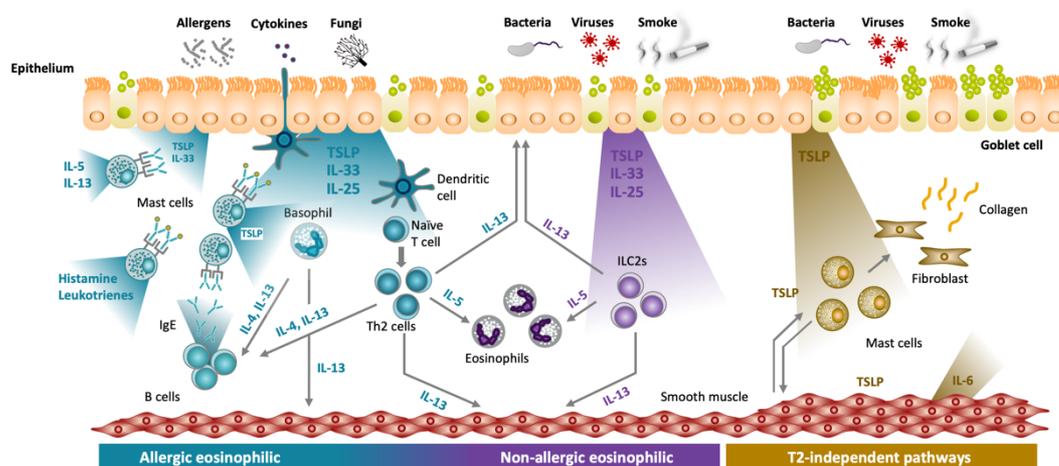


Figura 4. Fisiopatología de los diferentes fenotipos del asma. (27)

El asma grave T2 alérgica supone un 40-50% de los casos de asma grave (1). Presenta síntomas alérgicos y sensibilización a alérgenos, habitualmente los ácaros, pólenes o el epitelio de las mascotas, en el que podemos encontrar la presencia de IgE total y específicas elevadas, y también pueden estar elevados los eosinófilos en sangre y en esputo (28,29). Estos pacientes serían candidatos a fármacos biológicos como el omalizumab (anti-IgE), el dupilumab (anti receptor IL4-IL13) y tezepelumab (anti-TSLP) (1).

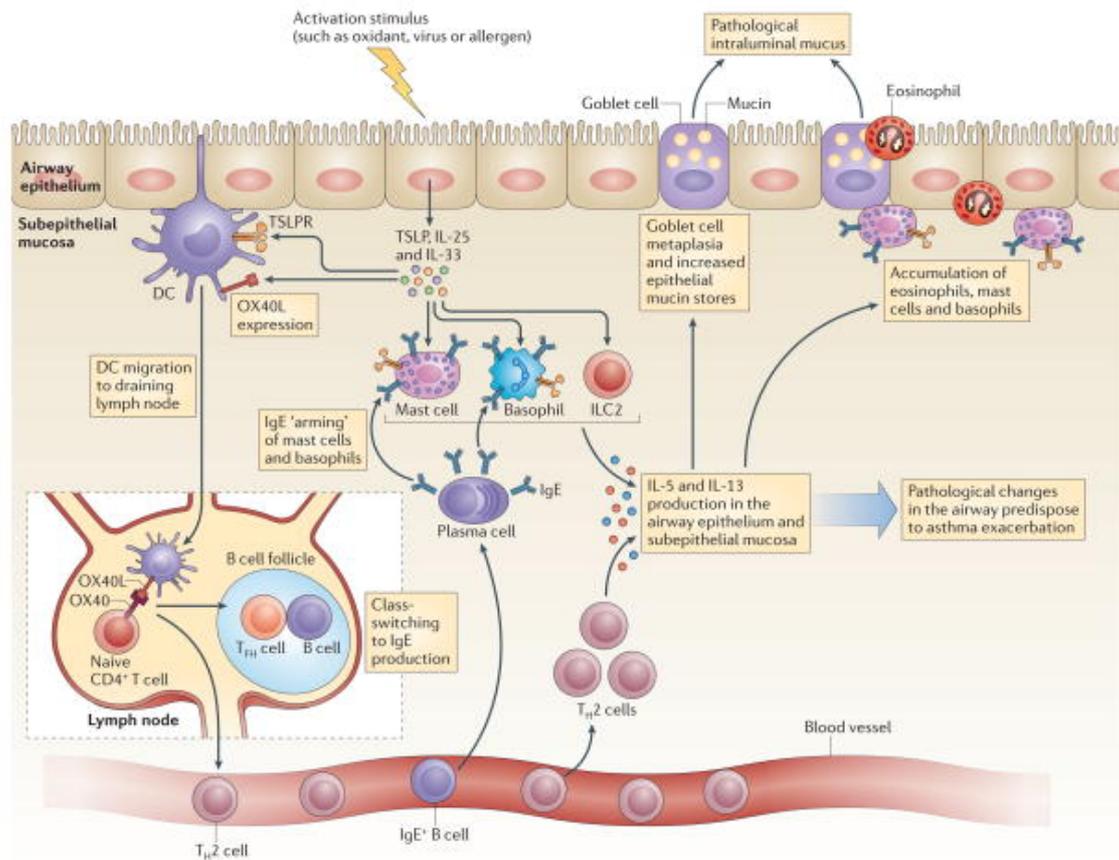


Figura 5. Respuesta inmune T2 en asma. (29)

El asma grave T2 eosinófilico engloba hasta el 50% de los casos. Presenta con mucha frecuencia clínica asociada de rinosinusitis con o sin poliposis nasal y es característica la elevación de los eosinófilos en esputo y/o sangre y la fracción en aire espirado de óxido nítrico (FeNO), aun con altas dosis de glucocorticoides. Esta inflamación viene determinada fundamentalmente por la IL-5. En estos pacientes podría optarse por fármacos biológicos anti IL-5 como el mepolizumab o el benralizumab, aunque en algunos casos determinados con solapamiento de alergia y eosinofilia también se puede utilizar el dupilumab (30).

El asma grave no T2 es característico de pacientes con antecedentes de tabaquismo y atrapamiento aéreo que presentan menor FEV1 con pobre respuesta de glucocorticoides, encontrando neutrófilos y una activación Th17 y presencia de IL-8, sin eosinofilia ni en sangre ni esputo siendo candidatos a tezepelumab (anti TSLP) (1,28).

El tratamiento general para estos pacientes constaría de un tratamiento farmacológico, basado en una combinación de GCI/LABA a dosis elevadas y habitualmente LAMA, apoyado en una buena educación del asma y el tratamiento de las comorbilidades.

Además, según su fenotipo dispondrán de un tratamiento biológico dirigido. En la Figura 6 se muestra el algoritmo de tratamiento aprobado por el Servicio Cántabro de Salud.

Los fármacos biológicos actualmente disponibles son:

- **Omalizumab:** anticuerpo monoclonal anti-IgE, que impide que se una a sus receptores. Está aprobado en pacientes de más de 6 años con asma grave alérgica con niveles de IgE entre 30-1500 UI, con eficacia en caso de poliposis nasal, que reduce las exacerbaciones, la sintomatología, y mejora la calidad de vida. Puede producir cefalea o reacciones en el lugar de inyección, administrándose cada 2-4 semanas (1).
- **Mepolizumab:** anticuerpo monoclonal anti IL-5 circulante. Su uso está aprobado para pacientes de más de 6 años con asma grave con eosinofilia refractaria a corticoides con valores superiores a 500 o < 500 habiendo tenido 2 exacerbaciones graves o 1 hospitalización durante el año previo. Reduce las exacerbaciones en un 50% y mejora el control de síntomas y función pulmonar, permitiendo reducir las dosis de glucocorticoides orales. Puede producir cefalea, faringitis o reacciones de hipersensibilidad tras su administración, que se administra cada 4 semanas. Además, se puede utilizar como segunda opción en pacientes con respuesta parcial a Omalizumab (1).
- **Reslizumab:** anticuerpo monoclonal anti IL-5 circulante. Su uso está aprobado en pacientes mayores de 18 años con asma grave eosinofílica refractaria a corticoides con más de 400 eosinófilos, independiente de la sensibilización alérgica. Se puede usar tras fracaso de otros fármacos biológicos, siendo capaz de reducir las exacerbaciones, pero puede producir elevación de CPK en sangre. Su administración se realiza cada 4 semanas en hospital de día (1).
- **Benralizumab:** anticuerpo monoclonal anti receptor de IL-5 que inhibe su unión y por tanto su activación, además de eliminar por citotoxicidad mediada por anticuerpos los eosinófilos y basófilos a través de células NK. Su uso está indicado en mayores de 18 años con un asma grave eosinofílico que aun estando con altas dosis de corticoides mantiene sus eosinófilos por encima de 500 o < 500 habiendo tenido 2 exacerbaciones graves o 1 hospitalización durante el año previo. Es capaz de reducir las exacerbaciones y mejorar la función pulmonar, además de poder disminuir las dosis de corticoides. Puede producir faringitis, cefalea, o reacciones de hipersensibilidad. Sus pautas de administración cada 8 semanas y es posible administrarlo en el domicilio (1).
- **Dupilumab:** anticuerpo monoclonal anti receptor de IL-4, produciendo un efecto anti IL-4 e IL-13. Su uso está aprobado en pacientes con más de 12 años con asma grave con más de 300 eosinófilos o con FENO mayor de 25 ppb. Es capaz de reducir las exacerbaciones hasta un 50%, mejorar el control de los sistemas y reducir la dosis de glucocorticoides orales, además de tener cierta eficacia en poliposis nasal. Puede producir eosinofilia transitoria en sangre y reacciones en el lugar de inyección, siendo su administración cada dos semanas (1).
- **Tezepelumab:** anticuerpo monoclonal humano anti TSLP (linfopoyetina estromal tímica), que es una citocina del grupo de las alarminas. Está indicado en pacientes mayores de 12 años con asma grave que no están controlados con las dosis de corticoides, buscando reducir las exacerbaciones, la hiperrespuesta bronquial, mejorar la capacidad pulmonar y mejorar la calidad de vida. Puede producir faringitis, artralgias o erupción cutánea como efectos secundarios. Su pauta de administración sería subcutánea cada 4 semanas (1).

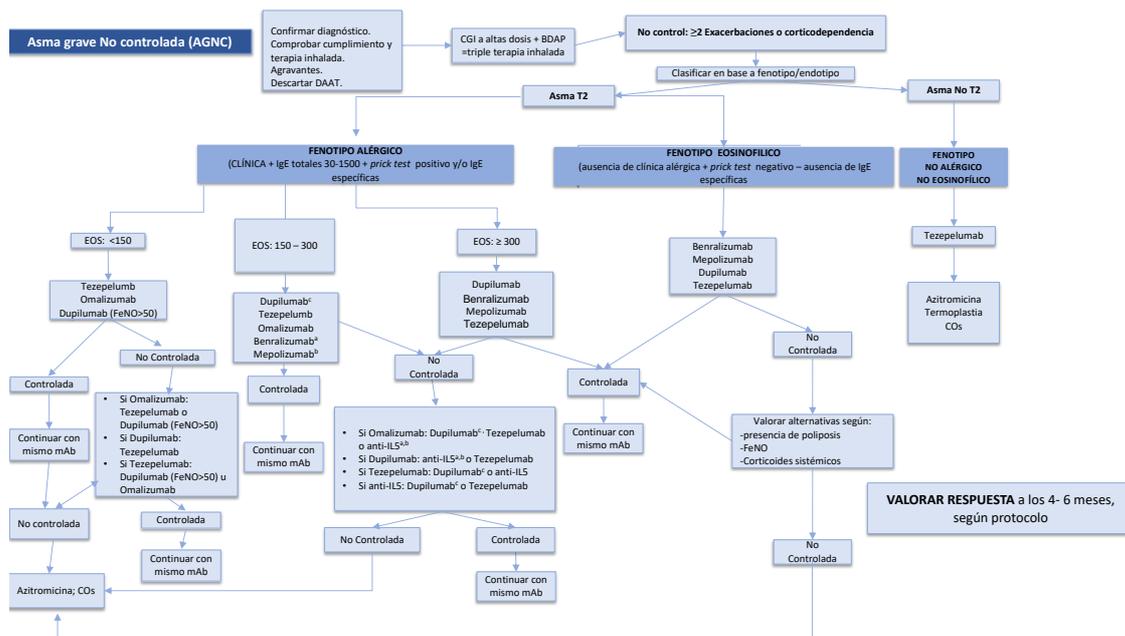


Figura 6. Tratamiento del AGNC según algoritmo del Servicio Cántabro de Salud.

Otros fármacos que podríamos utilizar si fracasan o son insuficientes los fármacos biológicos son la Azitromicina, que bajo su efecto inmunomodulador puede mejorar la clínica del paciente que esté en tratamiento con triple terapia, o incluso termoplastia bronquial, que es una técnica broncoscópica que es capaz de disminuir la capa muscular lisa bronquial aplicando calor a través de radiofrecuencia, mejorando también la calidad de vida y reduciendo las exacerbaciones (31).

El asma puede evolucionar a formas clínicas complejas y puede constituir una enfermedad grave que necesita un abordaje especializado y multidisciplinar (26).

La prevalencia del asma grave varía en función de la población que se esté considerando, pudiendo variar desde el 32% de los pacientes en Europa Central y Oriental hasta el 11% en Asia, o un 18% en Europa Occidental (32).

Se estima que alrededor del 50% de los pacientes presentan mal control de su asma grave (32). Con el objetivo de reducir este porcentaje, aumentar la adherencia terapéutica e individualizar cada tratamiento en función de nuestro paciente para mejorar su evolución, y situación clínica, se constituyen unidades especializadas en asma, que mediante un abordaje multidisciplinar alergólogos, neumólogos, inmunólogos, etc. (26), puedan realizar un abordaje más amplio de la enfermedad e identificar el fenotipo del asma de cara a optimizar el tratamiento y elegir la opción terapéutica del biológico que va conseguir un mejor control.

En el caso de aquellos pacientes que finalmente son candidatos a un fármaco biológico (escalón 6 de la GEMA) se debe realizar un seguimiento estrecho para monitorizar la respuesta que se basa principalmente en el control de síntomas, función pulmonar y

exacerbaciones. Desde el Foro Autonómico de Asma se ha propuesto una escala numérica (EXACTO) que permite evaluar esta respuesta. Consta de varios ítems: número de exacerbaciones, puntuación del ACT, utilización de los corticoides sistémicos y función pulmonar medida por el FEV1 (Figura 7). Esta escala da una puntuación numérica que divide la respuesta en no respuesta, repuesta parcial o respuesta completa al tratamiento con biológicos (26). En los ensayos clínicos y en los estudios publicados en vida real se observa un fracaso del tratamiento biológico alrededor del 15% (26).

	Exacerbaciones ^b		ACT		Corticoides sistémicos ^b		FEV ₁	
No respuesta	Igual o mayor	0	Igual o menor que el de inicio	0	Dosis igual o mayor	0	Igual o menor que el de inicio	0
Respuesta parcial	≥ 2 exacerbaciones	1	< 20 y mejora < 3 puntos	0	Disminución de dosis < 50% sin retirada de GCO	1	Aumento < 10% y 100 ml y FEV ₁ < 80% predicho o < 80% del mejor histórico	0
Respuesta buena	≤ 1 exacerbación	2	< 20 y mejora ≥ 3 puntos	1	Disminución de dosis ≥ 50% sin retirada de GCO	2	Aumento ≥ 10% y 100 ml y FEV ₁ < 80% predicho o < 100% mejor histórico	1
Respuesta completa/ superrespondedor	Sin exacerbaciones	3	≥ 20	2	Retirada de GCO o dosis ≤ 5 mg/día si insuficiencia adrenal	3	Aumento ≥ 10% y 100 ml y FEV ₁ ≥ 80% predicho o ≥ 100% mejor histórico	2
Respuesta mAbs			Puntuación sin GCO				Puntuación con GCO (corticoides continuos)	
No			0-1				0-2	
Parcial			2-4				3-6	
Buena			5-6				7-9	
Completa/superrespondedor			7				10	

Figura 7. Escala multidimensional para valorar la respuesta al tratamiento de fármacos biológicos EXACTO (26).

El objetivo final de las unidades del asma está en conseguir un control óptimo y completo de la enfermedad, evitando la aparición de exacerbaciones y mejorando la obstrucción crónica del flujo aéreo, evitando los desenlaces fatales secundarios al asma, además de la repercusión de la medicación crónica que los pacientes tienen que usar.

De hecho, la respuesta clínica a estos tratamientos ha permitido la aparición de conceptos como la remisión de la enfermedad (1). La eficacia de las unidades especializadas de asma ha demostrado su eficacia en el control y uso optimizado de los pacientes en el asma grave (33).

Las unidades multidisciplinarias son aquellas que tratan patologías complejas que requieren de la asistencia de profesionales de diferentes especialidades médicas para garantizar el éxito de diversos procedimientos y tratamientos. Una unidad de atención hospitalaria para cualquier enfermedad tiene sentido si ésta supone un problema de salud pública en lo referente a su gravedad y complejidad. Su justificación descansa en que un grupo de profesionales especialmente adiestrados podrán optimizar la atención mejorando la salud y abaratando los costes. El asma como se ha explicado previamente es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente a nivel mundial. Los pacientes con asma grave representan entre el 3-5% de todos los pacientes con asma. Sin embargo, suponen una mayor complejidad clínica que el resto de los pacientes con esta enfermedad. Además, se asocian a un mayor consumo de recursos económicos.

La aparición en los últimos años de nuevos fármacos para este tipo de pacientes ha supuesto una gran mejora en el tratamiento y control de la enfermedad. El elevado coste económico, la necesidad de fenotipar al paciente con asma grave para elegir el más indicado y la demanda por parte de los Sistemas Sanitarios Autonómicos de optimizar los recursos obligan a las unidades de asma a trabajar de forma conjunta con otras especialidades para un abordaje integral y homogéneo.

Sin embargo, a pesar de las pruebas diagnósticas y los biomarcadores disponibles que ayudan a fenotipar el asma del paciente y, por tanto, una adecuada elección del fármaco biológico, tanto en los ensayos clínicos pivotaes de los diferentes biológicos como en los estudios en vida real se observa una tasa de fracaso. Se estima que hasta dos terceras partes de los pacientes en tratamiento con biológico por asma grave no controlada experimentan una falta de respuesta (total o parcial), a dicho tratamiento (34). Determinar las causas de este fracaso, supone un reto para los clínicos que tratan a estos pacientes.

2. HIPÓTESIS

Los pacientes con diagnóstico de asma grave o de difícil control se benefician de una valoración multidisciplinar por los distintos especialistas interesados en el tema (alergólogos, neumólogos, otorrinolaringólogos y farmacólogos) al poder conseguir una mayor precisión diagnóstica y terapéutica. Esto conllevará una menor tasa de fracaso terapéutico a los fármacos biológicos y una mejor evolución y pronóstico de estos pacientes.

3. OBJETIVOS

Entre los objetivos a desarrollar en este Trabajo de Fin de Grado se encuentran:

Objetivos principales:

- Evaluar la tasa de fracaso al tratamiento biológico prescrito para asma grave por un Comité Multidisciplinar de asma comparada con la descrita en los ensayos clínicos y los estudios en vida real.

Objetivos secundarios:

- Describir la prescripción de los diferentes fármacos biológicos utilizados en el tratamiento del asma grave.
- Describir el fenotipo de los pacientes con asma grave presentados en un Comité Multidisciplinar y sus características.
- Describir las características del Comité Multidisciplinar.

4. METODOLOGÍA

Se trata de un estudio observacional con datos retrospectivos mediante revisión de historias clínicas de los pacientes evaluados en el Comité Multidisciplinar de Asma Grave del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Se incluirán los pacientes evaluados por dicho Comité desde el 27/06/2019 (fecha de comienzo de la actividad) hasta el 26/10/2023.

Al tratarse de un estudio observacional no es necesario un cálculo del tamaño muestral. Se revisarán las historias clínicas de todos aquellos pacientes que han sido presentados en dicho Comité.

Se realizará una recogida de datos a través de una base de datos creada a partir de las historias clínicas de los pacientes, de forma anónima, sin recoger ningún dato de carácter personal, dando garantías de confidencialidad y anonimización en el manejo de datos personales, comprendiendo el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), así como el resto de normativa de desarrollo, y las previsiones al respecto contempladas en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica

Para la elaboración de la base de datos se realizará un Cuaderno de Recogida de Datos, como el que figura en el ANEXO I, en el que se incluirán la fecha de presentación en el Comité de Asma Grave, el fármaco prescrito, y el fenotipo asmático del paciente, variables demográficas como el sexo y la edad, variables clínicas del asma como los valores de la espirometría y el tratamiento previo, variables analíticas como los niveles de eosinófilos, IgE y FeNO, y variables que evalúan la respuesta al fármaco prescrito.

Se realizará un análisis descriptivo de los datos calculando la media o mediana en función de la dispersión de los datos (paramétricos y no paramétricos) e, incluso, algunas medidas descriptivas que complementen a las medidas de tendencia central: desviación típica, varianza, coeficiente de variación, mínimo, máximo, recorrido y recorrido intercuartílico.

5. RESULTADOS

En el estudio fueron analizados los 168 pacientes que habían sido evaluados por el Comité de Asma Grave del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla durante las fechas estudiadas, de los cuales un total de 21 pacientes fueron excluidos: 7 fueron excluidos por estar participando en un ensayo clínico, 5 por haber sido presentados por el servicio de Otorrinolaringología (no incluido en este estudio), 2 por usar benralizumab y dupilumab por otra indicación distinta al asma grave, y 7 por no tener datos suficientes para realizar el análisis, reduciéndose el tamaño muestral final a 147 pacientes, como refleja la *Figura 8*.

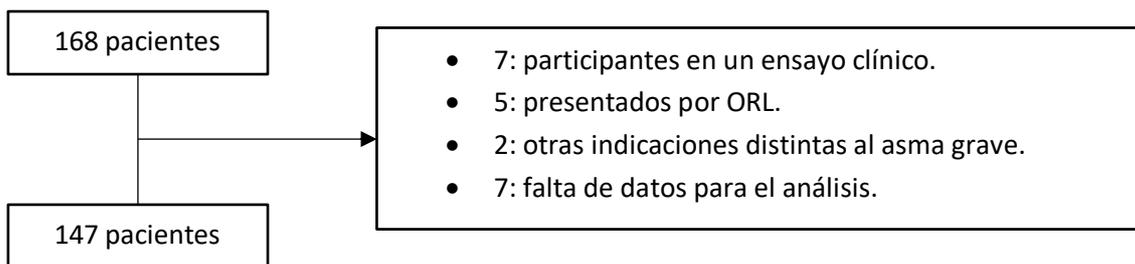


Figura 8. Cálculo del tamaño muestral.

Las características demográficas se describen en la *Tabla 1*. La edad media de los pacientes con asma grave es de 55 años, siendo más prevalente en mujeres (59,86%, frente a 40,13% en hombres) con un IMC de 27,47 kg/m² y una media de 23,53 años desde el diagnóstico de la enfermedad.

Las pruebas de función respiratorias muestran un patrón obstructivo característico del asma con un FEV1/FVC de 63,74, siendo el FEV1 de 74,54% y la FVC 92,35%.

En cuanto a los tratamientos que presentaban hasta el momento antes de comenzar el fármaco biológico era LABA/CI en un 97,96% de los pacientes, LAMA en un 88,43%, ALTR en un 36,06% y corticoides sistémicos en un 9,52%.

A la hora de clasificar en función del fenotipo asmático que presentan, tal y como representa el *Gráfico 1* el 53,74% habrían sido diagnosticados de fenotipo T2 eosinofílico, el 21,09% de fenotipo T2 alérgico, un 15,65% de un fenotipo mixto alérgico/eosinofílico y un 9,52% de un fenotipo no T2.

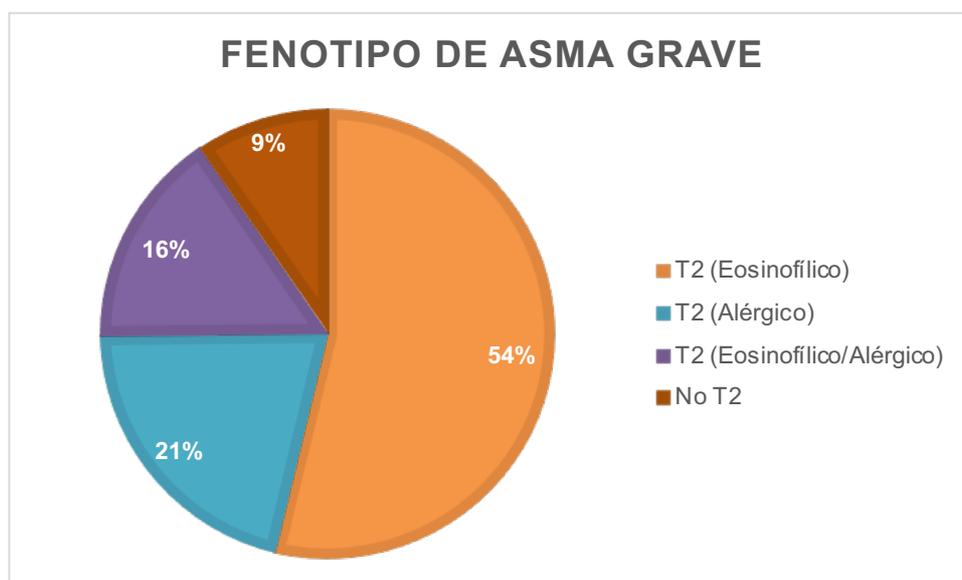


Gráfico 1. Fenotipo de asma grave

Además, en estos pacientes, el 79,59% tuvo exacerbaciones relacionadas con su asma en el último año.

Tabla 1. Características demográficas.

Pacientes totales (n)	147
Edad (Años, media, DE)	55,05 ± 15,32
Sexo	
- Masculino (n, %)	59 (40,13)
- Femenino (n, %)	88 (59,86)
IMC (Kg/m², media, DE)	27,47 ± 5,40
Años con asma (Años, media, DE)	23,53 ± 16,61
Pruebas de Función Respiratoria	
- FVC (% , media, DE)	92,35 ± 17,67
- FEV1 (% , media, DE)	74,54 ± 22,28
- FEV1/FVC (n, media, DE)	63,74 ± 12,42
Fenotipo	
- T2 Eosinofílico (n, %)	79 (53,74)
- T2 Alérgico (n, %)	31 (21,09)
- T2 Eosinofílico/Alérgico (n, %)	23 (15,65)
- No T2 (n, %)	14 (9,52)
Tratamiento	
- LABA/CI (n, %)	144 (97,96)
- LAMA (n, %)	130 (88,43)
- ALTR (n, %)	53 (36,05)
- Corticoides sistémicos (n, %)	31 (21,09)
Exacerbaciones el año previo	
- Si (n, %)	117 (79,59)
- No (n, %)	30 (20,41)

Abreviaturas: IMC: Índice de masa corporal; FVC: capacidad vital forzada; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; LABA: agonistas β2 adrenérgicos de acción prolongada; CI: glucocorticoides inhalados; LAMA: antagonistas muscarínicos de acción prolongada; ALTR: antagonistas de los receptores de los leucotrienos.

Los valores medios de los biomarcadores tipo 2 que se muestran en la *Tabla 2* muestran una mediana de eosinófilos en sangre de 400/μL, una IgE de 256,9 IU/ml y el FeNO de 38 ppb.

Tabla 2. Biomarcadores T2 del asma grave.

Pacientes totales (n)	147
Eosinófilos (células/μL)	400 [0-1800]
FeNO (ppb)	38 [3-259]
IgE (IU/mL)	256,9 [0-5000]

Abreviaturas: FeNO: Fracción en aire exhalado del óxido nítrico; IgE: inmunoglobulina E.

En cuanto a la prescripción de fármacos biológicos por servicios implicados, el *Gráfico 2* muestra el total por especialidad y la *Tabla 3* en función del servicio y hospital. En el caso de los hospitales comarcales (H. Laredo y H. Sierrallana) son los servicios de Neumología los encargados de valorar los pacientes con asma grave. En el caso del H. Laredo (HL) por no contar con el servicio de Alergología y en el caso del H. Sierrallana (HSSL) porque el servicio de Alergología los deriva a Neumología.

En nuestro análisis, como refleja el *Gráfico 2* y la *Tabla 3*, el 90% de los pacientes fueron presentados por el Servicio de Neumología y el 10% por el Servicio de Alergología. De los pacientes de Neumología, el 65,41% de los pacientes pertenecía al Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), el 21,8% al Hospital de Sierrallana (HSSL), y el 12,78% al Hospital de Laredo.

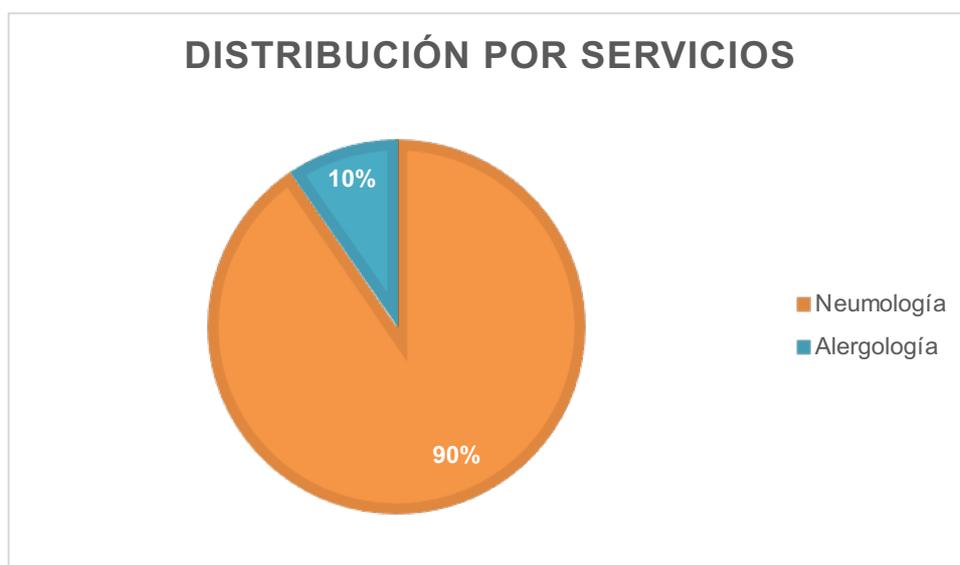


Gráfico 2. Distribución por servicios.

Tabla 3. Distribución por servicios.

	n (%)
Pacientes totales	147
Neumología	133 (90,48)
- HUMV	87 (65,41)
- HSSL	29 (21,80)
- H Laredo	17 (12,78)
Alergología	14 (9,52)

Abreviaturas: HUMV: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; HSSL: Hospital Sierrallana.

Una vez evaluados los pacientes de los servicios que conforman el Comité, se decide que fármaco es mejor para cada paciente, observándose una distribución como refleja la *Tabla 4* y el *Gráfico 3*, donde se puede analizar que para 18 pacientes se aprobó el uso de omalizumab, para 34 se aprobó mepolizumab, para 2 reslizumab, para 60 benralizumab, para 29 dupilumab, y 4 para tezepelumab.

Tabla 4. Distribución de los fármacos biológicos.

	(n, %)
Pacientes totales	147
Omalizumab	18 (12,24)
Mepolizumab	34 (23,81)
Reslizumab	2 (1,36)
Benralizumab	60 (40,82)
Dupilumab	29 (19,73)
Tezepelumab	4 (2,72)

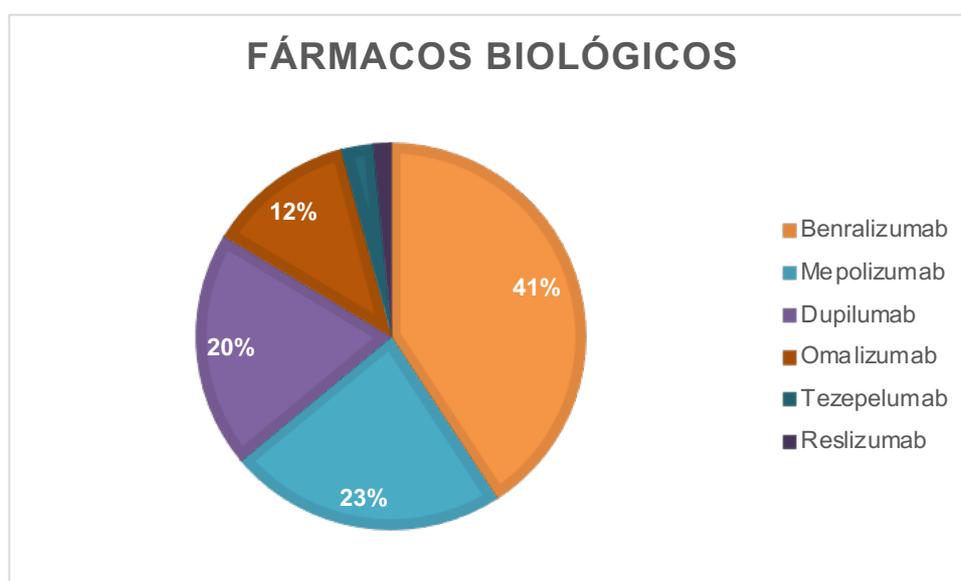


Gráfico 3. Distribución de los fármacos biológicos.

Una vez evaluado cual es el fármaco que mejor se adapta a cada paciente, se ha analizado como ha sido la evolución en el tiempo, tal y como muestra la *Tabla 5*.

Se han analizado el total de los fármacos biológicos prescritos en cada año, desde 2019 hasta 2023, en cuantos de ellos se ha mantenido el fármaco y en cuantos se ha suspendido, a los 6, 12, 24 y 36 meses.

En los evaluados en el 2019 (14), solo 2 se suspendieron a los 36 meses del comienzo, por lo que hubo 12 que tras la evaluación del comité no se ha modificado, y únicamente en dos de ellos a los 36 meses se suspenden.

En los evaluados en 2020 (13), durante los primeros 12 meses se suspendieron dos fármacos, otro a los 24 meses y 4 más a los 36, quedando tras los 36 meses 6 fármacos tal y como los evaluó el comité y 7 suspendidos.

En 2021 se evaluaron 20 fármacos, de los cuales, a los 6 meses todos se mantuvieron, pero en 12 meses se habían suspendido 2 de ellos, y en los 24 meses otros 3, quedando 15 de ellos tal y como el comité había evaluado y 5 de ellos suspendidos.

En 2022 se evaluaron 47 pacientes, de los cuales el 97,87% se mantuvieron sin cambios en los 6 primeros meses, y un 83,33% al cabo del primer año.

En 2023, debido a la limitación temporal de nuestro estudio, de los 53 pacientes que fueron evaluados por el Comité, solo 30 de ellos cumplieron el criterio temporal de 6 meses, de los cuales el 96,67% se mantuvo sin cambios durante los primeros 6 meses desde su prescripción.

Tabla 5. Adherencia de los fármacos biológicos.

	Pacientes totales*	6 meses	12 meses	24 meses	36 meses
	n*	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
2019	14	14 (100)	14 (100)	14 (100)	12 (85,71)
2020	13	13 (100)	11 (84,62)	10 (76,92)	6 (46,15)
2021	20	20 (100)	18 (90)	15 (75)	
2022	47	46 (97,87)	30 (83,33)		
2023	53	29 (96,67)			

**En los puntos de corte de 12 meses para el año 2022 y 6 meses para el año 2023, cumplen el criterio del tiempo 36 de los 47 pacientes del año 2022 y 30 de los 53 pacientes de 2023.*

La tasa de retirada del fármaco a los 6 y 12 meses es del 1,09% y del 10,5% respectivamente. Aumenta al 16,02% a los 2 años. Las causas de retirada del fármaco al primer año son: falta de eficacia del fármaco en 15 de los pacientes, 2 pacientes solicitaron suspenderlo, 2 pacientes por reacciones adversas y 1 paciente por mal control de comorbilidad asociada. Teniendo en cuenta la tasa de retirada del fármaco ajustada por fracaso terapéutico, esta es de 9,7%.

Se intenta calcular la tasa de respuesta usando la herramienta propuesta por el Foro Autonómico de Asma en España (EXACTO), pero ante la falta de datos disponibles, no fue posible. Los escasos datos obtenidos sobre el FEOS no permiten analizar su relevancia en nuestros pacientes y no permiten realizar una valoración estadística.

6. DISCUSIÓN

El presente estudio pone de relevancia una tasa de retirada al año de inicio del tratamiento con un biológico por un asma grave no controlada menor que la publicada.

Las series publicadas muestran que hasta dos terceras partes de los pacientes experimentan una falta de respuesta (total o parcial) a dicho tratamiento (34), mientras que nuestro estudio pone de manifiesto una tasa de retirada del 9,7%.

Este resultado al año o en el control a los 6 meses de inicio (1%) apunta a una influencia positiva de la evaluación multidisciplinar al conseguir un fenotipado correcto y una buena elección del tratamiento, siendo la tasa de abandono por efectos secundarios casi despreciable.

Con el paso de los meses, a los 12 (10,5%) y a los 24 (16%) se ve cómo va aumentando la tasa de retirada, pero siempre manteniendo un valor más bajo en comparación con otras publicaciones (34), en este caso influenciadas por la comorbilidad con otras enfermedades o procesos autoinmunes que van apareciendo en los pacientes asmáticos crónicos, la aparición de nuevos fármacos, o, por supuesto, la retirada por control de la enfermedad o por falta de eficacia de estos en los pacientes: evolución tórpida, la influencia de varios fenotipos implicados o una reducción de la adherencia terapéutica ante la buena evolución percibida por el paciente, que hace que la tasa de abandono terapéutico aumente (35).

A pesar de la buena respuesta observada en algunos pacientes persisten exacerbaciones en el control al año y a los 2 años de inicio del tratamiento. Aunque el objetivo de inicio de tratamiento biológico en general es el control de exacerbaciones, en algunos pacientes no se observa una tasa de cero, sino que mantienen alguna en el año posterior. En la práctica clínica habitual se considera buena respuesta si se disminuye al menos, al 50% la tasa de agudizaciones (1). Además, hay que tener en cuenta el perfil de estas agudizaciones, inflamatorias (por el propio asma) o infecciosas. En este caso, no se considera fracaso del biológico como tal, aunque no se alcance el control total de la enfermedad. Esto hace que ante la persistencia de exacerbaciones se deban plantear dos situaciones, el cambio de biológico cuando estas sean de causa inflamatorio, o identificar con exactitud su causa, pudiendo reevaluar el fenotipo, identificar las posibles comorbilidades que estén tras la falta de respuesta o corregir en caso de que exista, una baja adhesión terapéutica (1,35,36).

A lo largo de los últimos 5 años han ido apareciendo en el mercado diferentes opciones terapéuticas, desde el omalizumab, primer biológico comercializado en el año 2005 (37), hasta el tezepelumab en el año 2023 (38). Esto hace que, en esta serie de pacientes, se hayan producido cambios de biológico por la aparición en el mercado de un fármaco con mejor perfil para el fenotipo de asma o por criterios más estrictos en la clínica a la hora de definir respuesta al tratamiento (10,26) no siendo necesariamente el fracaso de este la causa de retirada. De ahí que también cambie la distribución de los fármacos prescritos en nuestra serie. En la que, además, se objetiva una elevada prescripción de fármacos dirigidos frente a IL-5 o el receptor de IL-5 (benralizumab 41%, mepolizumab 23%, reslizumab 1%), lo cual concuerda con el fenotipo más descrito, T2 eosinofílico (53,74%). Los datos presentados por la Guía Española para el Manejo del Asma (1) exponen que el fenotipo más prevalente es el T2 que incluye tanto el paciente alérgico como el eosinofílico, sin embargo, en caso del asma grave el fenotipo más prevalente es el perfil eosinofílico (39), lo que concuerda con los datos encontrados en nuestro estudio, que es el T2 eosinofílico, ya que, aunque en edades jóvenes puede ser más frecuente el fenotipo T2 alérgico, al tratarse de una enfermedad crónica el fenotipo acaba cambiando a T2 eosinofílico, haciéndose en cifras generales más frecuente.

El asma grave es una enfermedad crónica que en los casos en los que no se puede controlar con los medios de los que disponemos, es fundamental la importancia de la precisión diagnóstica. Habitualmente generan un elevado consumo de recursos, de ahí la importancia de contar con diferentes especialistas que valoren a los pacientes, los cuales pueden tener puntos de vista complementarios y que pueden ayudar a decidir la terapia más adecuada y con una mayor probabilidad de éxito (26). Son pacientes que encontrándose en el escalón 5 del tratamiento del asma grave (1) previo a la prescripción del fármaco biológico, están en tratamiento con altas dosis de glucocorticoides inhalados y β 2 agonistas de acción prolongada, y además un gran porcentaje tienen prescrito antagonistas muscarínicos de acción prolongada o antileucotrienos, por lo que podríamos concluir que su tratamiento está optimizado antes de comenzar con los fármacos biológicos, y que por lo tanto estos se utilizan en los casos de asma más resistente como fármacos de última línea, tal y como marcan las guías (1,26).

Además, tal y como muestran los resultados de nuestro estudio, casi un 80% de los pacientes son exacerbadores, que se beneficiarán del uso de fármacos biológicos, reduciendo el impacto de estas agudizaciones en la evolución de su enfermedad y a nivel personal y social y cumpliendo los criterios de financiación propuestos por la agencia española del medicamento (<https://www.aemps.gob.es/>).

En el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla el Comité de Asma grave está constituido por facultativos de los servicios de Neumología, Alergología, Otorrinolaringología y Farmacia Hospitalaria. En este comité multidisciplinar son presentados los pacientes que cada clínico considera candidato a un tratamiento del escalón 6 y entre todos evalúan sus características fenotípicas y comorbilidades, y deciden el fármaco disponible más apropiado para cada paciente, ofreciendo un tratamiento individualizado y preciso a cada paciente. En nuestro estudio se objetiva predominio de pacientes con asma presentados para dicho tratamiento por el servicio de Neumología, ya que el número total de pacientes con asma que son evaluados por este servicio es mayor que los evaluados por los servicios de Alergología u Otorrinolaringología, aunque la mayoría de los pacientes en algún momento de su seguimiento han sido valorados por Alergología. Los resultados de nuestro estudio ponen de manifiesto la importancia de la precisión diagnóstica y terapéutica que se puede conseguir mediante la evaluación multidisciplinar de diferentes especialistas que conforman el Comité de Asma Grave de nuestro hospital. Estos datos corroboran, y van un paso más allá, la utilidad de las consultas especializadas en las que se demuestra mejoría del uso de los recursos y del control de la enfermedad (33).

En cuanto a las limitaciones del estudio, al tratarse de un estudio retrospectivo hay un sesgo de información ya que muchos de los datos estudiados no se han podido conseguir o se han perdido, no estando disponibles en los registros existentes. La calidad y la precisión de los datos recogidos retrospectivamente pueden ser cuestionables, ya que los registros médicos pueden estar incompletos, inexactos o mal documentados, lo que introduce errores sistemáticos.

7. CONCLUSIONES

- En la era de la medicina personalizada es esencial la colaboración de los diferentes especialistas interesados en una determinada patología, especialmente en aquellas con unos niveles más elevados de gravedad.
- La valoración multidisciplinar del asma grave conlleva una mayor precisión diagnóstica.
- La colaboración de los diferentes especialistas en el asma grave supone un menor índice de fracaso terapéutico a la hora de la elección del fármaco biológico.
- La valoración multidisciplinar incluyendo neumólogos, alergólogos, otorrinolaringólogos y farmacéuticos supone una disminución del gasto farmacéutico al realizar un uso más racional y consensuado de los recursos sanitarios.

8. ASPECTOS ÉTICOS.

El estudiante y los tutores declaramos haber leído y comprendido el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), así como el resto de normativa de desarrollo, y las previsiones al respecto contempladas en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

El estudio ha sido aprobado por el Comité de ética de Investigación de Cantabria como se refleja en el ANEXO II.

9. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecer a Fernando y Beatriz por ayudarme en todo lo que ha estado en sus manos, por el tiempo dedicado y por hacérmelo todo un poco más fácil.

A todos los que me han aguantado durante estos 6 años, a mis amigas de Burgos y a mis amigos de Mecerreyes, por las horas y horas de quejas y por soportarme cada día.

A todas las personas que he conocido a lo largo de este camino, a todos los compañeros de clase y amigos que me han acompañado y que estoy seguro que seguirán haciéndolo. En especial, a Sara, por terminar lo que un día empezamos juntos en Lleida, a Paloma y Amaya por ser mi día a día y por estar siempre a mi lado, a Guille por ser mi mano derecha en todo y a Onru y a toda la gente que me llevo de esta maravillosa ciudad, que ha hecho de mi paso por Santander un poco más fácil.

Pero sobre todo a mi familia, por condicionar todo para que yo pudiera estar con ellos, por estar siempre pendientes de mí y por poder celebrar juntos cada uno de mis logros durante estos años, a mis abuelos, a mis tías, y a mi hermano, pero sobre todo a mis padres, por ser mis mayores apoyos, por venir a verme siempre que lo he necesitado, por cambiar sus planes por mí, por haberles sentido igual de cerca que si estuviera en casa, por darlo todo y por estar tan orgullosos de mí, todo esto no hubiera sido posible sin vosotros. Os quiero.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Guía Española para el Manejo del Asma. [Internet]. GEMA 5.3. 2023 [citado 8 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.gemasma.com>
2. Community E, Health R. Variations in the prevalence of respiratory symptoms , self- reported asthma attacks , and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). 1996;687-95.
3. Blanco-Aparicio M, García-Río FJ, González-Barcala FJ, Jiménez-Ruiz CA, Muñoz X, Plaza V, et al. Estudio de prevalencia de asma en población general en España. Open Respiratory Archives [Internet]. abril de 2023;5(2):100245. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2659663623000140>
4. Elizalde-Beiras I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Factores asociados al asma en los niños y adolescentes de la zona rural de Navarra (España). Aten Primaria [Internet]. junio de 2018;50(6):332-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28935380>
5. Arbes SJ, Gergen PJ, Vaughn B, Zeldin DC. Asthma cases attributable to atopy: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. J Allergy Clin Immunol [Internet]. noviembre de 2007;120(5):1139-45. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17889931>
6. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. Pediatrics [Internet]. abril de 2012;129(4):735-44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22430451>
7. Coogan PF, Castro-Webb N, Yu J, O'Connor GT, Palmer JR, Rosenberg L. Active and Passive Smoking and the Incidence of Asthma in the Black Women's Health Study. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 15 de enero de 2015;191(2):168-76. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201406-1108OC>
8. Mims JW. Asthma: Definitions and pathophysiology. Int Forum Allergy Rhinol [Internet]. 1 de septiembre de 2015 [citado 19 de marzo de 2024];5(S1):S2-6. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/alr.21609>
9. Fang Mercado L, Martínez Alfaro B, Marrugo Cano J. Linfopoyetina Estromal Tímica y su relación con las enfermedades alérgicas. / Thymic Stromal Lymphopoietin and its relationship with allergic diseases. Ciencia y Salud Virtual [Internet]. 30 de junio de 2015;7(1):59. Disponible en: <http://revistas.curn.edu.co/index.php/cienciaysalud/article/view/514>
10. Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. Nat Rev Immunol [Internet]. enero de 2013;13(1):9-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154224>

11. Abramson MJ, Perret JL, Dharmage SC, McDonald VM, McDonald CF. Distinguishing adult-onset asthma from COPD: a review and a new approach. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 9 de septiembre de 2014 [citado 19 de marzo de 2024];9(1):945-62. Disponible en: <https://www.dovepress.com/distinguishing-adult-onset-asthma-from-copd-a-review-and-a-new-approac-peer-reviewed-fulltext-article-COPD>
12. Ojeda PM, Sastre J, Olaguibel JM, Chivato T. Alergológica 2015: A national survey on allergic diseases in the adult Spanish population. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(3):151-64.
13. Dusser D, Montani D, Chanez P, De Blic J, Delacourt C, Deschildre A, et al. Mild asthma: An expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations [Internet]. Vol. 62, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. John Wiley & Sons, Ltd; 2007 [citado 20 de marzo de 2024]. p. 591-604. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x>
14. Bethesda. Summary Report: National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3 : Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Full Report 2007. www.nhlbinihgovguidelinesasthma [Internet]. 2007 [citado 20 de marzo de 2024];120(5):S94-138. Disponible en: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma
15. 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 1 de enero de 2004 [citado 20 de marzo de 2024];113(1):59-65. Disponible en: <http://www.jacionline.org/article/S009167490302270X/fulltext>
16. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *European Respiratory Journal*. 1999;14(4):902-7.
17. Menzies-Gow A, Szeffler SJ, Busse WW. The Relationship of Asthma Biologics to Remission for Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 1 de marzo de 2021;9(3):1090-8.
18. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. Vol. 391, *The Lancet*. Elsevier; 2018. p. 783-800.
19. Bateman ED, Jacques L, Goldfrad C, Atienza T, Mihaescu T, Duggan M. Asthma control can be maintained when fluticasone propionate/salmeterol in a single inhaler is stepped down. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. marzo de 2006 [citado 20 de marzo de 2024];117(3):563-70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16522454/>
20. Dolovich MB, Dhand R. Aerosol drug delivery: Developments in device design and clinical use. Vol. 377, *The Lancet*. Elsevier; 2011. p. 1032-45.

21. 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* [Internet]. 4 de abril de 2007 [citado 21 de marzo de 2024];175(8):783. Disponible en: [/pmc/articles/PMC1899291/](#)
22. Orriols Martínez R, Abu Shams K, Alday Figueroa E, Cruz Carmona MJ, Bautista Galdiz Iturri J, Montes II, et al. Normativa del asma ocupacional. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 1 de septiembre de 2006 [citado 21 de marzo de 2024];42(9):457-74. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/en-normativa-del-asma-ocupacional-articulo-S0300289606706895>
23. Shirai T, Matsui T, Suzuki K, Chida K. Effect of Pet Removal on Pet Allergic Asthma. *Chest*. 1 de mayo de 2005;127(5):1565-71.
24. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* [Internet]. 1 de diciembre de 2017 [citado 21 de marzo de 2024];72(12):1825-48. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.13208>
25. Hekking PPW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 de abril de 2015;135(4):896-902.
26. Alvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Casas-Maldonado F, Plaza V, González-Barcala FJ, Carretero-García JÁ, et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2022. *Open Respiratory Archives*. 1 de julio de 2022;4(3):100192.
27. Parnes JR, Molfino NA, Colice G, Martin U, Corren J, Menzies-Gow A. Targeting TSLP in Asthma. *J Asthma Allergy* [Internet]. 3 de junio de 2022 [citado 12 de abril de 2024];15:749-65. Disponible en: <https://www.dovepress.com/targeting-tslp-in-asthma-peer-reviewed-fulltext-article-JAA>
28. McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. Role of biologics in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 15 de febrero de 2019 [citado 22 de marzo de 2024];199(4):433-45. Disponible en: [/pmc/articles/PMC6835092/](#)
29. Fahy J V. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 1 de enero de 2015 [citado 22 de marzo de 2024];15(1):57. Disponible en: [/pmc/articles/PMC4390063/](#)
30. Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the Spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nature Medicine* 2013 19:8 [Internet]. 6 de agosto de 2013 [citado 22 de marzo de 2024];19(8):977-9. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nm.3300>
31. Chung KF, Dixey P, Abubakar-Waziri H, Bhavsar P, Patel PH, Guo S, et al. Characteristics, phenotypes, mechanisms and management of severe asthma. *Chin Med*

- J (Engl) [Internet]. 20 de mayo de 2022;135(10):1141-55. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35633594>
32. Rabe KF, Adachi M, Lai CKW, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 de julio de 2004;114(1):40-7.
 33. Pérez de Llano LA, Villoro R, Merino M, Gómez Neira M del C, Muñiz C, Hidalgo Á. Cost Effectiveness of Outpatient Asthma Clinics. *Arch Bronconeumol* [Internet]. abril de 2016 [citado 15 de mayo de 2024];52(4):196-203. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26548506/>
 34. Eger K, Kroes JA, ten Brinke A, Bel EH. Long-Term Therapy Response to Anti-IL-5 Biologics in Severe Asthma-A Real-Life Evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 1 de marzo de 2021 [citado 18 de mayo de 2024];9(3):1194-200. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069885/>
 35. Plaza V, Cristina Benchimol C. ¿Qué hacer cuando fracasa un biológico para el asma? Una propuesta práctica de actuación para el cambio de fármaco. En: *Revista de asma*. 2023.
 36. Giossi R, Pani A, Schroeder J, Scaglione F. Exploring the risk of infection events in patients with asthma receiving anti-IL-5 monoclonal antibodies: A rapid systematic review and a meta-analysis. *Heliyon*. 15 de enero de 2024;10(1):e23725.
 37. D'Amato G. Role of anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) in the treatment of bronchial asthma and allergic respiratory diseases. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 8 de marzo de 2006 [citado 28 de mayo de 2024];533(1-3):302-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16464445/>
 38. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* [Internet]. 13 de mayo de 2021 [citado 28 de mayo de 2024];384(19):1800-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33979488/>
 39. Fitzpatrick AM, Moore WC. Severe Asthma Phenotypes - How Should They Guide Evaluation and Treatment? *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 1 de julio de 2017 [citado 28 de mayo de 2024];5(4):901-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28689840/>

ANEXO I

- CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS -

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE ...
Fármaco biológico			
Fenotipo asma			
Edad			
Sexo			
IMC			
FVC (%)			
FEV1 (%)			
FEV1/FVC			
FeNO			
Eosinófilos			
IgE total			
Alergias			
Años con asma			
Tratamiento con LABA/CI			
Tratamiento con LAMA			
Tratamiento con ALTR			
Tratamiento con corticoides sistémicos			
Exacerbaciones año previo			
Exacerbaciones 6 meses posteriores			
Exacerbaciones 1 año			
Exacerbaciones 2 años			
Exacerbaciones 3 años			
FEOS score (1er año)			
EXACTO (1er año)			

ANEXO II

- DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL CEIM -



T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO, Secretaria del **COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DE CANTABRIA**

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Investigador Principal del estudio:

TÍTULO: **Evaluación multidisciplinar del asma grave.**

TIPO DE ESTUDIO: **Trabajo de Fin de Grado (Código interno: 2024.053)**

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIm, emite un informe **FAVORABLE** para que dicho Estudio sea realizado en el **HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA**, actuando como investigador principal **Alberto Alonso Alonso**.

Como queda reflejado en el Acta: **4/2024 de 09/02/2024**

Lo que firmo en Santander,

T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO
Secretaria del CEIm